A Monsieur le Prof^r Roger
En respectueux hommage
A Policard

EXPOSÉ

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

A. POLICARD

LYON
A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ
4, RUE GENTIL 4
—
1919

EXPOSÉ

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TITRES UNIVERSITAIRES

Licencié ès Sciences naturelles (1902).
Docteur en Médecine (1903).
Docteur ès Sciences naturelles (Paris) (1910).
Agrégé des Facultés de Médecine (1913).

FONCTIONS UNIVERSITAIRES

Moniteur des Travaux pratiques d'Histologie (1901-1903).
Préparateur d'Histologie (1905-1908).
Chef de Laboratoire de Clinique médicale infantile (1908-1910).
Préparateur de Physiologie (1910-1911).
Chef des Travaux Pratiques de Physiologie (1911-1913).
Chef des Travaux pratiques d'Histologie (1913-1919).
Chargé du Cours d'Anatomie générale et d'Histologie (1919).

FONCTIONS SCIENTIFIQUES AUX ARMÉES

Chef du Laboratoire de Bactériologie du XIIIe Corps d'armée (1915-1917).
Chef du Laboratoire de Recherches histopathologiques du groupement des Services Chirurgicaux et Scientifiques de la Ve Armée (Centre de Bouleuse) (1917-1918).

A ce titre, conférences aux cours de perfectionnement des équipes chirurgicales et des médecins et chirurgiens de l'armée américaine, aux cours d'instruction donnés aux étudiants du Groupe des Armées du Nord.

Chargé par le « Department of Laboratories and Infectious Diseases » de l'organisation et de la direction d'un cours d'instruction théorique et pratique aux chefs de laboratoires chirurgicaux de l'Armée américaine.

SOCIÉTÉS SCIENTIFIQUES

Membre de la Société de Biologie.
Membre de l'Association des Anatomistes.
Membre de la Société Zoologique de France.
Membre de la Société Chimique de France.

Les recherches que résument ces pages ont été poursuivies avec le souci constant de toujours voir, au delà des formes, les fonctions des cellules et des tissus. L'histologie doit être autant une physiologie qu'une anatomie microscopique.

Cette conception générale, qui fut toujours celle de l'école histologique lyonnaise, justifie le caractère expérimental de beaucoup de mes travaux.

J'ai, d'autre part, toujours pensé que l'étude des modifications pathologiques des formes et des fonctions, pouvait souvent fournir des renseignements utiles pour la compréhension des phénomènes normaux.

Les nécessités de l'heure m'ont du reste obligé, pendant plus de quatre années, à appliquer mon activité scientifique à des questions de biologie chirurgicale. S'il est bon que l'histologiste reste, avec ses méthodes et ses buts, dans son domaine propre, il ne doit jamais se désintéresser de questions pratiques, mais au contraire apporter à l'œuvre médicale commune l'aide de ses techniques et de son expérience scientifique.

***

Dans l'exposé de mes recherches j'ai adopté l'ordre suivant :

I. *Cytologie générale et technique histologique.*
II. *Tube urinaire.*
III. *Foie et voies biliaires.*
IV. *Biologie des plaies et du tissu de bourgeonnement.*
V. *Biologie osseuse*
VI. *Recherches diverses d'histologie normale, d'histologie expérimentale et d'histopathologie.*
VII. *Index bibliographique.*

Les numéros d'ordre placés entre parenthèses renvoient à la table chronologique des travaux.

I. CYTOLOGIE GÉNÉRALE ET TECHNIQUE HISTOLOGIQUE

1. RECHERCHES DE CYTOLOGIE GÉNÉRALE

Au cours de mes recherches, j'ai été amené à étudier plus spécialement diverses questions de cytologie générale.

Les contributions que j'ai pu apporter à nos connaissances sur ces points de physiologie cellulaires peuvent se ranger dans les catégories suivantes :

I. *Recherches sur les mitochondries.*

II. *Recherches sur les grains de sécrétion et les images histologiques de l'activité sécrétoire des cellules.*

III. *Recherches sur les enclaves lipoïdes des cellules.*

IV. *Recherches sur les édifications cuticulaires et ciliaires des cellules (flammes et cils vibratiles, cuticules, bordures en brosse).*

V. *Recherches sur le mode de participation du noyau à la sécrétion.*

Je me suis efforcé de faire toutes ces recherches en me pénétrant de la donnée fonctionnelle. J'ai, d'autre part, constamment utilisé les ressources de la technique en les envisageant toujours le plus possible comme des réactifs chimiques et pensé que de plus en plus la technique histologique doit devenir une partie de la chimie analytique et la cytologie reposer sur la microchimie et la microphysique.

I. Recherches sur les mitochondries.

On sait l'importance considérable qu'a prise en ces dernières années la notion de mitochondries. Tout le monde admet aujourd'hui qu'il existe dans toutes les cellules, plongés dans la masse commune du protoplasma, des éléments filamenteux ou granu-

leux, à réactions chromatiques spéciales, qui constituent des organes de la cellule au même titre que le noyau et qui semblent jouer un rôle essentiel dans le métabolisme de la cellule.

Ces éléments sont les mitochondries; leur ensemble constitue le condriome.

Avant de devenir classiques et d'être admis sans conteste, ces faits ont été vivement discutés. Des controverses très vives ont, comme d'habitude, marqué l'établissement de ces données nouvelles. Si la conception de base de la notion de mitochondrie, — c'est-à-dire son existence en tant qu'organe fondamental de la cellule, — est définitivement assise, beaucoup de points de la question sont encore à l'étude.

Au niveau du tube urinaire, on rencontre des mitochondries particulièrement typiques. C'est par ses études sur la cellule rénale que Benda en a vulgarisé la notion. Ayant plus spécialement porté mes recherches sur la glande rénale, j'ai été amené à m'occuper des mitochondries au début même de leur histoire.

J'ai contribué à leur connaissance purement morphologique en étudiant leur disposition non seulement dans le tube urinaire, adulte ou fœtal, de très nombreux Vertébrés, mais encore dans les glandes salivaires *(45)*, la cellule intestinale *(56)*, la cellule épithéliale de la vésicule biliaire *(119)*, la cellule hépatique *(51, 52)*, la cellule des plexus choroïdes *(108)*.

Mais mes efforts ont particulièrement porté sur la détermination de leur constitution histochimique, de leur rôle fonctionnel et de leurs réactions pathoogiques.

A. Complexes lipoïdes des mitochondries. — Il est définitivement acquis aujourd'hui que la chromaticité spéciale des mitochondries est liée à la présence à leur niveau de complexus lipoïdes. A cette conception classique dont l'idée première appartient à Cl. Regaud, j'ai apporté, à son origine, une contribution en indiquant certaines réactions histochimiques de ces éléments, en particulier vis-à-vis de l'acide osmique, qui établissent la présence d'éléments lipoïdes dans leur constitution; la substance caractéristique des mitochondries des segments I et III du tube urinaire se colore en gris noirâtre par les vapeurs osmiques; après osmication, cette substance caractéristique résiste à l'action de l'acide acétique et à l'action solvante du xylol *(49)*.

En partant de cette notion du caractère lipoïde de la substance caractéristique des mitochondries, j'ai essayé d'étudier leur comportement vis-à-vis des variations de température. Les abaissements, même intenses (— 60 degrés C.), n'amènent aucune modification apparente de la structure ni des réactions histochimiques des mitochondries *(90)*. Par contre, ces réactions disparaissent très rapidement sous l'influence des élévations de la température (entre 47 et 50 degrés C. pour les mitochondries des cellules hépatiques et rénales). On peut donc penser pouvoir établir un test physique pour les mitochondries *(94)*.

N.-H. Cowdry a récemment confirmé ces faits en trouvant également qu'entre 48 et 50 degrés C. les mitochondries des cellules pancréatiques et des cellules végétales (pois) subissaient une dissolution *(Biological Bulletin*, XXXIII, p. 220, 1917).

B. Rôle fonctionnel des mitochondries. — Le rôle fonctionnel des mitochondries a prêté et prête encore à beaucoup de discussions.

a) A la suite des travaux de Benda (1903), on avait admis que les bâtonnets mitochondriaux du tube urinaire avaient une fonction motrice et, en particulier, étaient en rapports étroits avec le mouvement des cils et flammes vibratiles que, chez les Vertébrés inférieurs, garnissent certains segments du tube urinaire. Je me suis élevé (1905) contre une telle conception et ai établi son inexactitude en montrant que ce sont précisément les cellules ciliées qui ne possèdent pas ou peu de mitochondries *(44, 48)*.

b) On tend à admettre aujourd'hui que les mitochondries jouent le rôle de plastes, c'est-à-dire d'organes élaborateurs de la cellule.

Les travaux de divers histologistes, en particulier de l'école lyonnaise, ont généralisé cette notion. J'ai eu pour ma part, l'occasion de signaler au niveau de la cellule hépatique un cas spécial d'accumulation au sein des mitochondries. Dans certaines conditions expérimentales (opération de Magendie), on peut provoquer l'apparition de cristaux d'une substance du groupe de l'hémoglobine, non seulement dans le noyau, mais encore dans le cytoplasma. Ces cristaux se déposent au sein de filaments mitochondriaux; j'ai pu en suivre le développement, qui a beaucoup d'analogie avec la formation des cristaux de pigment au sein des chromoplastes chez les Végétaux (Courchet, Schimper) *(91-92)*. Mulon a décrit dans la surrénale un processus cytologique analogue qu'il rapproche de celui qui vient d'être exposé.

Dans ces cas, on peut saisir sur le fait le mécanisme fonctionnel de la mitochondrie. Mais, en réalité, c'est là l'exception et la démonstration formelle du rôle élaborateur du chondriome vis-à-vis de certains corps reste encore à faire.

c) Par contre, il est possible de mettre en évidence une relation entre la disposition des mitochondries dans une cellule et l'état fonctionnel sécrétoire de celle-ci.

Les mitochondries subissent des variations sécrétoires, tout comme le noyau.

α. J'ai pu étudier de telles variations sécrétoires au niveau de la cellule hépatique des Mammifères. Dans cet élément il existe des rapports constants et importants entre le noyau et les mitochondries. Une partie de celles-ci est toujours disposée tangentiellement à la surface nucléaire, leur ensemble formant une sorte de tourbillon *(93)*.

Le reste des mitochondries occupe la périphérie de la cellule et les travées du spongioplasma (chondriome périphérique). L'aspect offert par cette partie du chondriome est essentiellement variable suivant l'état du fonctionnement de la cellule hépatique. Il existe des attitudes fonctionnelles assez caractérisées. Par exemple, j'ai vu que si, par un procédé expérimental quelconque, on exagère la sécrétion biliaire, on peut amener les mitochondries à se disposer dans la région de la cellule opposée au pôle biliaire, tous à peu près parallèlement entre eux et à l'axe de la cellule perpendiculaire au capillaire biliaire. On a l'impression de bâtonnets basaux.

β. J'ai pu étudier les variations des mitochondries de la cellule intestinale de la Grenouille, suivant l'état de l'absorption. Au cours de celle-ci, en même temps que la cellule se remplit de grains de graisse, on voit les mitochondries filamenteuses groupées

au sommet de la cellule, se fragmenter en mitochondries granuleuses très fines qui s'étendent peu à peu de la cuticule striée jusqu'au noyau en occupant les mailles protoplasmiques qui séparent les gouttelettes adipeuses. Ces dernières apparaissent donc tout d'abord dans une région dépourvue de mitochondries. Dans cette cellule intestinale, il semblerait donc que les mitochondries ne jouent pas un rôle direct dans la formation des vacuoles de graisse, ce qui est en opposition avec la conception qui fait de la mitochondrie l'élément élaborateur essentiel de la vacuole adipeuse (*56*).

Ces faits témoignent de la complexité de tous ces processus et du danger qu'il y a à tenter de les expliquer par des mécanismes simples.

C. Histopathologie des mitochondries. — J'ai été un des premiers à étudier le mode de réaction des mitochondries aux influences pathologiques, soit au cours de mes recherches sur l'histophysiologie des cellules rénales et hépatiques, soit dans des travaux spéciaux.

a) J'ai cherché à préciser ce que devenaient les mitochondries au cours de l'autolyse de la cellule. Les transformations autolytiques des cellules et de leurs organes constitutifs sont en effet à l'origine même de la connaissance de leurs modifications pathologiques. Dans la cellule hépatique, les premières manifestations de l'autolyse résident dans la transformation en grains des mitochondries filamenteuses. Dans le rein, on observe mêmes faits au niveau des bâtonnets mitochondriaux. La transformation granuleuse des mitochondries filamenteuses constitue la manifestation essentielle de l'autolyse.

Plus tard, les grains, qui résultent de cette fragmentation, grossissent par une sorte d'imbibition, perdent leurs réactions chromatiques caractéristiques en devenant acidophiles et peu à peu se transforment ainsi en vacuoles.

C'est une telle transformation que l'on rencontre au début des phénomènes de nécrose des cellules (nécrose de coagulation) (*53*).

b) Sous d'autres influences pathologiques, on peut observer des processus différents; il semble dans ces cas que la substance, qui donne aux mitochondries leur réaction caractéristique, se diffuse dans tout le protoplasma qui prend en masse la réaction des mitochondries, en particulier une coloration accentuée par l'hématoxyline ferrique. Ces faits, que j'ai signalés au niveau des cellules hépatiques et rénales, particulièrement sous l'influence d'intoxications massives (sublimé, chloroforme, phloridzine) ont été retrouvés depuis un peu partout.

Le mécanisme histochimique de cette modification reste encore complètement inconnu.

II Recherches sur les grains de sécrétion et les images histologiques de l'activité sécrétoire des cellules.

La plus caractéristique des figures histologiques liées à la sécrétion est certainement l'apparition, dans la cellule, de grains d'aspects et de réactions chromatiques spéciales. Découverts à l'origine par des physiologistes (Cl. Bernard, Langley), ces grains de sécrétion ont fait l'objet des études attentives des histologistes. En particulier, dans les dernières années du siècle précédent, des travaux innombrables leur ont été consacrés, spécialement en Allemagne. Malheureusement, l'utilisation sans idée de base physiologique ou histochimique, des innombrables couleurs d'aniline et la recherche trop exclusive de belles images cytologiques ont compliqué extraordinairement la question sans grand profit pour la connaissance physiologique du phénomène sécrétoire.

L'école histologique lyonnaise a constamment réagi contre ces tendances; au travail commun, fait avec cet esprit « fonctionnel », j'ai apporté ma contribution, spécialement en ce qui concerne les grains de sécrétion que l'on peut mettre en évidence dans la cellule rénale, mais également en ce qui concerne ceux des cellules hépatiques et des cellules de revêtement des voies biliaires.

Ces images histologiques en rapport avec la sécrétion sont de deux types. Le premier constitue ce qu'on appelle communément le *grain*; c'est-à-dire une enclave consistante logée dans le protoplasma, soit immédiatement à son contact, soit séparé de lui par une vacuole; quand on détruit la cellule, le grain reste flottant et individualisé dans le milieu ambiant. Le second type est représenté par des *vacuoles de sécrétion*, à contenu liquide; quand la cellule est détruite, les vacuoles ne sont plus perceptibles, leur contenu liquide s'étant confondu avec le milieu ambiant. Cette distinction, fondamentale, n'est cependant pas absolue puisqu'en dernière analyse elle repose sur le degré de viscosité et de consistance du contenu d'une vacuole protoplasmique; mais, en pratique, elle est d'une grande netteté.

A. Grains de sécrétion.— Avec Cl. Regaud, j'ai étudié la disposition de ces grains et leur comportement pendant la sécrétion dans la cellule rénale des Ophidiens. Nous avons décrit les phénomènes de la maturation des grains, leur mode de disparition, leur disposition « envacuolée ». Mais c'est spécialement dans ma thèse de doctorat es sciences que j'ai porté mes efforts sur l'étude de ces mêmes grains dans le tube urinaire de la Grenouille, objet d'étude assez favorable. Le phénomène morphologique de la maturation des grains est très net; physiologiquement, il semble correspondre à une accumulation de substances (grains d'accumulation); toutes les circonstances qui accentuent l'accumulation, dans l'intérieur de la cellule des produits à éliminer, amènent une augmentation de nombre et surtout de volume des grains; les grains de sécrétion sont en rapport avec l'accumulation, la mise en dépôt dans la cellule des

produits à éliminer et qui ne peuvent l'être, ou ne le sont qu'insuffisamment en proportion de leur entrée dans la cellule.

L'origine histologique des grains est difficile à saisir; ils ne proviennent pas d'une transformation des mitochondries; ici, rien ne permet de songer aux plastes élaborateurs à origine mitochondriale. Les grains apparaissent dans le protoplasma sans qu'ils soient précédés par un dispositif antérieur. En aucun cas non plus, ces grains n'ont une origine nucléaire. Beaucoup d'histologistes avaient soutenu cette opinion contre laquelle je me suis élevé constamment.

Le mécanisme de disparition des grains est encore obscur. Ce que l'on sait de certain c'est qu'à l'état normal, ces éléments ne sont éliminés en nature; ils disparaissent et c'est sous une forme liquide, non figurée, que leur substance est éliminée hors de la cellule.

J'ai retrouvé sur divers objets d'étude une telle évolution des grains de sécrétion; en particulier, dans le tube urinaire de tous les Vertébrés, elle est absolument constante.

B. Vacuoles de sécrétion. — La mise en évidence des vacuoles de sécrétion se fait avec une facilité et une précision remarquables par l'emploi des colorations vitales, en particulier par le rouge neutre. Dans de nombreux travaux, j'ai utilisé cette admirable méthode qui a le double avantage de la netteté de distinction morphologique et du maintien des conditions de bonne vitalité des cellules.

Avec Cl. Regaud, j'ai donné une étude détaillée des vacuoles de sécrétion rencontrées dans le tube urinaire des Ophidiens *(22)*. Mais c'est dans mes recherches sur l'histophysiologie du rein de la Grenouille que j'ai pu saisir avec le plus de netteté le mode d'évolution de ces vacuoles *(63)*.

Ces vacuoles sont situées au niveau du pôle excrétoire de la cellule rénale, sous la cuticule striée (vacuoles sous-cuticulaires). Elle ne présentent aucune paroi morphologiquement différente du protoplasma ambiant; ce sont des « trous » dans celui-ci. Le liquide qu'elles renferment n'est pas acide. A ce point de vue, ces vacuoles diffèrent absolument des vacuoles digestives rencontrées dans les leucocytes en train de phagocyter des microbes; ce sont des formations très différentes.

Les vacuoles de sécrétion subissent des variations sécrétoires certaines; mais infiniment moins accentuées que celles offertes par les grains. Tandis qne certaines cellules peuvent être dépourvues de ces derniers éléments, aucune n'existe qui ne présente des vacuolos de sécrétion.

L'origine de ces vacuoles est très obscure; elles n'ont aucun rapport direct avec les mitochondries ou les grains de sécrétion. Leur destinée est plus facile à determiner; leur contenu liquide filtre en dehors de la cellule en traversant les dispositifs cuticulaires qui recouvrent son pôle excrétoire.

J'ai, à ce sujet, contribué à faire abandonner l'opinion, très répandue à un moment, qui voulait que ces vacuoles viennent éclater en quelque sorte à la surface de la cellule, en déversant directement leur contenu au dehors. Aucun fait ne permet d'affirmer un tel mécanisme, sinon des artifices de préparation. Ce point est important, car il oblige

à faire intervenir, dans le processus de la sécrétion, un phénomène termiual de dialyse du contenu de la vacuole à travers le protoplasma apical plus ou moins différencié de la cellule.

III. Recherches sur les enclaves lipoïdes des cellules.

C'est nn fsit bien connu que le protoplasma renferme des corps gras, soit graisses neutres, soit surtout graisses phosphorées ou azotées (lipoïdes de constitutions diverses).

Ces lipoïdes sont pour une partie intimement unis aux molécules protoplasmiques; aussi n'ont-ils pas une forme figurée; ce sont des lipoïdes masqués. On connaît beaucoup de types cellulaires qui, tout en présentant à l'analyse chimique une grande quantité de graisses phosphorées ou azotées, ne renferment cependant pas de formations lipoïdes histologiquement décelables, du moins à l'état normal.

Mais une bonne partie de ces corps lipoïdes est distinguable par les techniques histologiques; ce sont les lipoïdes figurés.

J'ai consacré un certain nombre de mes recherches à l'étude de ces formations lipoïdes des cellules.

A. Les vésicules lipoïdes cuprophiles. — Cl. Regaud, en 1900, avait montré que la méthode de coloration à l'hématoxyline cuprique (méthode de coloration de la myéline), avait la propriété de colorer dans beaucoup d'organes des vésicules de nombre et de taille variables. Avec lui, j'ai étudié la disposition de ces éléments dans un certain nombre de cellules sécrétantes : épithélium de recouvrement de l'ovaire, cellules du follicule ovarien, corps jaune, cellules interstitielles du testicule, tube urinaire *(2, 3, 4, 6, 7, 11)*.

En réalité, ces recherches, faites avec les techniques d'il y a dix-huit ans, ne permettent d'affirmer qu'une chose; la présence d'éléments lipoïdes dans les cellules sécrétantes. Ces vacuoles colorées en noir par l'hématoxyline cuprique, ne correspondent pas à un élément normal, vital de la cellule; il semble qu'on doive y voir un produit de transformation du chondriome; il est possible aussi que certaines de ces vacuoles soient le résultat du démasquage des lipoïdes protoplasmiques normalement non visibles. Quoiqu'il en soit, il y a lieu d'admettre que si la forme des vacuoles ne représente pas une disposition existant dans le protoplasma vivant, par contre, la valeur histochimique de ces observations demeure entière en tant que caractérisation d'un corps lipoïde dans la cellule.

B. Les vacuoles lipoïdes vraies. Les formations cholestériques. — Le perfectionnement des méthodes microchimiques a mis entre les mains des histologistes des techniques exactes véritablement physiologiques, précisément parce qu'équivalentes à de vraies réactions chimiques.

a) J'ai appliqué ces moyens d'investigation à l'étude des formations lipoïdes de certaines cellules, en particulier des cellules épithéliales de revêtement des voies

biliaires *(120)*. Semblables morphologiquement et physiologiquement aux cellules intestinales, ces éléments absorbent des graisses neutres saponifiées, c'est-à-dire des savons d'acides gras et de la glycérine; la marche du processus sécrétoire se fait de la surface de la cellule, à cuticule striée, vers sa région basale.

Dans de tels éléments, à la surface, dans les points où l'absorption débute, on peut relever des grains lipoïdes très fins que l'analyse microchimique montre être constitués par des acides gras. Peu à peu, en descendant vers la base de la cellule, ces grains grossissent et se transforment chimiquement; ils prennent le caractère de graisses neutres.

Quand la quantité des vacuoles de graisse neutre dépasse un certain degré, on voit apparaître un nouvel élément lipoïde, des grains constitués par des éthers de la cholestérine. L'apparition de cette cholestérine sous forme figurée ne se produit que s'il y a surcharge adipeuse de la cellule. Tout se passe comme si la glycérine absorbée ne pouvant suffire à saturer les acides gras, une partie de ceux-ci se fixaient sur la cholestérine masquée, mais si abondante, du protoplasma cellulaire.

Quoiqu'il en soit de cette explication donnée à titre d'hypothèse de travail, le fait n'en demeure pas moins, que les formations cholestériques n'apparaissent que là où il y a abondance de vacuoles de graisses neutres.

b) Avec Mangini, j'ai pu, dans le xanthelasma, trouver un processus identique. La cellule xanthomateuse est dans la conception classique une cellule conjonctive dont toutes les vacuoles renferment de la cholestérine. Nos recherches nous ont montré qu'en réalité, dans un nodule xanthomateux, il y a des cellules exclusivement chargées de graisse neutre, d'autres, — les plus nombreuses, — qui renferment à la fois des vacuoles cholestériques et des vacuoles à graisses neutres, et enfin une troisième variété de cellules, les moins abondantes, dont les vacuoles sont exclusivement à cholestérine. Les acides gras sont saturés aussi bien par la glycérine, en donnant des vacuoles à graisses neutres, que par la cholestérine, en donnant des vacuoles cholestériques.

Ces recherches histochimiques m'ont ainsi conduit à cette conception que les éléments à vacuoles cholestériques ne représentent pas des cellules ayant fixé de la cholestérine circulant en excès dans le sang et les humeurs, mais bien au contraire sont les témoins d'un processus d'éthérification compensatrice d'acide gras, éthérification se faisant non pas par le processus habituel, c'est-à-dire par l'alcool « glycérine » et la formation de graisse neutre, mais par l'alcool « cholestérine » et formation d'éthers de la cholestérine. Il s'agit toujours d'une fixation d'acide gras, l'alcool seul différant dans le processus de l'éthérification.

Ces données histochimiques rendent singulièrement troublantes les conceptions simplistes qu'on a pu donner pour expliquer diverses manifestations de l'hypercholestérinhémie.

C. Rôle accumulateur des vacuoles lipoïdes. Conception d'Overton. — Le botaniste Overton a formulé, concernant le rôle physiologique des vacuoles lipoïdes des cellules, une théorie qui a eu une fortune considérable et parfaitement injustifiée.

Overton pensait que les vacuoles lipoïdes des cellules, véritables condensateurs, avaient la propriété d'accumuler en elles des produits dissous dans le milieu ambiant et plus solubles dans les corps lipoïdes que dans ce milieu. En réalité, la partie essentielle de la conception d'Overton tient dans une comparaison. Quand on agite de l'eau iodée avec des gouttelettes de chloroforme, on peut constater que l'iode finit par passer dans les gouttelettes de chloroforme dans lequel le métalloïde est plus solide. Pour Overton, les vacuoles lipoïdes jouent exactement le rôle des gouttelettes de chloroforme.

La conception toute théorique d'Overton a eu un succès prodigieux ; on a pu ainsi entendre expliquer des phénomènes aussi complexes que l'anesthésie par une hypothèse qui ne reposait en fait que sur une image, sur une comparaison.

Appliquée au rein par Gurwitsch, la conception d'Overton a été combattue par Cl. Regaud et moi dès 1903. J'ai montré son inexactitude sur l'objet même des travaux de Gurwitsch, le rein de la Grenouille. Les vacuoles lipoïdes, du reste peu abondantes, des cellules rénales, ne jouent aucunement le rôle de condensateurs de substances, même pour celles de ces substances qui, comme certaines couleurs vitales, sont extrêmement solubles dans les lipoïdes.

La conception d'Overton doit être considérée comme définitivement périmée.

IV. Recherches sur les édifications cuticulaires et ciliaires des cellules (flammes et cils vibratiles, cuticules, bordures en brosse).

Il y a peu de questions sur lesquelles les cytologistes purs aient accumulé autant de travaux que celle des formations ciliaires des cellules, peu de questions aussi pour lesquelles se soit manifesté avec autant de netteté l'insuffisance du point de vue exclusivement morphologique.

J'ai été amené, par l'étude des formations cuticulaires et ciliaires du tube urinaire, à m'occuper de ces problèmes.

A. Flammes vibratiles du tube urinaire. — Le tube urinaire des Vertébrés inférieurs (Ophidiens spécialement) est muni, de place en place, de longues et puissantes flammes vibratiles. Avec Cl. Regaud, j'ai étudié le mode de fonctionnement de ces organes vibratiles, aussi bien sur des coupes fixées et colorées que sur le tube urinaire vivant, dissocié dans une solution isotonique. Nous avons pu signaler : la *coordination du mouvement* des diverses flammes ciliaires, même dans un tube urinaire isolé ; la *survie des cils vibratiles* pendant plusieurs jours ; le *rôle de l'oxygénation* dans la réapparition du mouvement ciliaire *(22)*. J'ai fait des observations semblables dans le rein de la Grenouille, qui possède, lui aussi, des formations ciliaires, à la vérité moins développées *(63)*.

Ces flammes ciliaires sont constituées par un certain nombre (quinze à vingt) de cils élémentaires très allongés et maintenus, réunis par une sorte de ciment. Chaque cil présente à son point d'insertion sur la cellule un grain particulièrement colorable et

qui représente une différenciation particulière du protoplasma (grains basaux). La signification fonctionnelle de ces grains demeure énigmatique.

B. Signification des granulations de la base des cils. — On a signalé dans un certain nombre d'appareils ciliaires granulations dites basales; mais celles-ci, loin d'être à la base de chaque cil, sont en réalité situées entre les points d'insertion des cils. C'est le cas des cellules ciliées de l'organe de l'*Ammocœtes branchialis* improprement appelé corps thyroïde que j'ai étudié histologiquement avec M. Renaut. La surface apicale de ces cellules est recouverte par une membrane mince, à réactions chromatiques spéciales. Cette membrane est traversée par les cils en autant de trous; sur une coupe transversale, on peut voir la coupe de ce cadre sous forme de tirets *entre* les cils; par un examen insuffisant, on a la fausse notion de grains à la base des cils.

Ces faits n'ont pas seulement un intérêt purement cytologique. Certains histologistes (Meves, Henneguy, Lenhossek) avaient pu attribuer aux granulations basales la signification morphologique d'un centrosome et la valeur fonctionnelle d'un centre moteur ciliaire. L'étude critique que nous avons fait de ces formations et la détermination de leur situation exacte rétrécissent singulièrement le champ de cette théorie.

C. Cuticules striées et bordures en brosse. — Un certain nombre de cellules de l'économie sont recouvertes par des formations longuement étudiées par les histologistes sous le nom de bordures en brosse, bordures striées, plateaux striés.

J'ai consacré spécialement mes efforts à la mise en évidence de la signification morphologique et de la valeur fonctionnelle du dispositif de cet ordre bien connu dans le tube urinaire sous le nom de bordure en brosse.

a) J'ai pu montrer que cet organe de la cellule, classiquement décrit comme une bordure de cils vibratiles plus ou moins en régression, n'avait en réalité aucun rapport avec des dispositifs ciliaires. Deux arguments de fait avaient été apportés à l'appui de cette conception : décomposition de la bordure en cils (brosse); présence de granulations basales au pied de chacun de ces cils. J'ai montré que ces faits étaient erronés.

Avec mon élève Garnier, j'ai, d'une part, constaté au niveau de la cellule rénale, que la striation de la bordure en brosse était d'autant plus nette que l'autolyse de la pièce était plus accentuée, que la fixation était moins bonne. A mesure que les phénomènes de passage et d'effraction dans la lumière augmentaient (boules sarcodiques), on peut voir la striation de la cuticule devenir de plus en plus nette. Plus l'autolyse s'accentue, plus la striation est précise. Il faut donc considérer la bordure striée comme une cuticule primitivement homogène, dans laquelle le passage de liquides aurait déterminé, non pas des canaux, mais la différenciation de deux substances ou de deux modalités de la même substance, différentes par leur réfringence, leur chromaticité, etc., et ordonnées, l'une par rapport à l'autre, suivant un mode dont le détail nous échappe, mais dont nous connaissons un résultat, l'aspect strié; celui-ci n'est jamais dû à l'existence de cils individuellement isolables *(28, 44, 63).*

J'ai pu, d'autre part, faire des observations analogues en ce qui concerne les granulations basales, considérées comme argument en faveur de la nature ciliaire de la brosse. Comme on retrouve ces formations beaucoup plus nettement sur une pièce légèrement autolysée que sur un fragment bien fixé, j'ai pensé être en droit d'émettre un doute catégorique sur la signification généralement attribuée à ces granulations basales *(28)*. Là encore, il s'agit d'un aspect résultant de la rupture d'une mince *peau plasmatique*, limitant le protoplasma sous la bordure et dont les fragments se colorent d'une façon particulièrement intense. La conception « centrosomique » apparaît insoutenable.

b) La bordure en brosse est en réalité un dispositif cuticulaire, comme il y en a dans beaucoup de cellules, mais ici présentant une adaptation spéciale.

C'est une formation d'une grande généralité. Je l'ai trouvée constante dans le rein chez tous les Vertébrés, avec des caractères un peu différents, suivant les espèces.

Elle présente des variations fonctionnelles non douteuses ; on trouve, suivant les stades sécrétoires, la bordure apicale tantôt homogène, tantôt striée *(44)*. Il y a un rapport inverse entre le diamètre de la lumière et la striation de la brosse.

La constance de la bordure en brosse doit faire admettre sa haute importance fonctionnelle. Il m'a semblé possible d'imaginer que cette formation constitue un dialyseur variable et, ceci, sans faire intervenir d'autres considérations que celles tirées de la physicochimie. Les variations de la cuticule striée exprimeraient précisément à nos yeux les variations fonctionnelles qui lui sont imprimées périodiquement pendant les opérations du métabolisme cellulaire *(22, 44, 63)*.

J'ai montré, d'autre part, que la bordure striée est une formation d'une certaine élasticité et tient sous sa dépendance les caractères de la lumière canalaire *(44)*.

V. Recherches sur la participation du noyau à la sécrétion.

Au cours de mes recherches histologiques, le problème du mode de participation du noyau à la sécrétion s'est fréquemment posé.

D'une façon générale, j'ai pu établir les points suivants, indiscutables. Le noyau ne participe jamais directement à la sécrétion, par émission de grains par exemple. Il n'y a jamais, en particulier, sortie des nucléoles hors du noyau et transformation de ceux-ci en grains. Le mode de participation du noyau à la sécrétion est indirect. Les modifications sécrétoires présentées portent moins sur la structure interne du noyau, qui est peu modifiée suivant les stades, que sur sa forme extérieure (présence, à certains stades, de plissements et d'incissures). Des modifications de chromaticité du noyau doivent faire admettre des transformations histochimiques du suc nucléaire.

La zone du protoplasma immédiatement au contact du noyau présente des caractères intéressants. Dans le corps jaune, avec Cl. Regaud, j'ai pu signaler des rapports remarquables entre le noyau et les formations protoplasmiques désignées sous le nom d'*ergastoplasma ;* il semble que le noyau participe à l'édification des filaments ergasto-

plasmiques en leur cédant sa propre substance, par une sorte de délamellation. Dans la cellule hépatique, j'ai également étudié les dispositions particulières prises par les mitochondries dans la zone juxtanucléaire à certains stades de la sécrétion et qui témoignent d'une influence du noyau.

2. RECHERCHES DE TECHNIQUE HISTOLOGIQUE

En histologie, comme dans toutes les sciences expérimentales, la question de la technique est essentielle. Vis-à-vis de la délicatesse infinie des structures cellulaires et tissulaires, nos moyens d'action, nos procédés expérimentaux sont d'une extrême brutalité. Il est nécessaire, par conséquent, de réduire leur action nocive au minimum et, également, d'en connaître la grandeur.

I. Les facteurs de la fixation. La fixation froide.

Cela est particulièrement vrai pour la fixation.

C'est une banalité qu'en histologie tant vaut la fixation, tant valent les résultats. Dans cette opération essentielle peuvent intervenir deux catégories d'actions nocives pour la structure cellulaire qu'il s'agit de conserver aussi intacte que possible. A ces recherches analytiques j'ai consacré différents travaux.

A. Actions d'ordre autolytique. — Il existe, dans toute cellule vivante, des ferments protéolytiques qui tendent constamment à détruire la matière vivante, à la digérer. Leur action est constamment contre-balancée par une action antagoniste liée à l'existence même de la vie normale. Celle-ci suspendue, les actions autolytiques non compensées amènent, peu à peu, la destruction de la cellule par digestion. Pour avoir une image de la cellule normale, il faut, en coagulant les albuminoïdes protoplasmiques, tuer les ferments autolytiques. C'est un des rôles essentiels de la fixation. Mais comme il est souvent difficile, sinon impossible même, d'empêcher la production d'artefacts d'ordre autolytique, il importe d'en déterminer la nature et la grandeur pour pouvoir, en quelque sorte, les soustraire des résultats globaux obtenus.

J'ai essayé d'en déterminer la valeur en ce qui concerne le rein *(28)*, le foie *(52)*, les plexus choroïdes *(108)*. J'ai également montré que l'emploi de fixation à basse température permettait de réduire au minimum ces causes d'erreur d'origine autolytique *(103, 116)*. En effet, le froid agit en arrêtant l'autolyse comme il arrête toutes les actions fermentaires. J'ai précisé les conditions de cette « fixation froide ».

B. Des actions d'ordre osmotique. — Ce sont essentiellement des ruptures

protoplasmiques, des éclatements de cellules, des boules sarcodiques, etc., toutes manifestations bien connues dues aux courants osmotiques de liquides.

Les altérations de cet ordre sont particulièrement importantes et fréquentes pour les cellules rénales. Aussi ai-je été amené à les envisager particulièrement.

Pour les éviter, j'ai eu à utiliser fréquemment les fixateurs à vapeur (ac. osmique); ou des liquides fixateurs aussi isotoniques que possible, en particulier le liquide de Locke formolé, employés à basse température. J'ai tenté de déterminer les caractères et la grandeur de ces modifications, en ce qui concerne le rein des Mammifères *(41)* (cf. p. 40).

C. Influence de l'autolyse sur les artefacts d'ordre osmotique. — Les phénomènes d'autolyse qui prennent place après la mort ont pour résultat, non seulement d'amener des modifications structurales, mais encore de modifier considérablement les propriétés osmotiques de la cellule; l'autolyse, cette autodigestion cellulaire, amène, en effet, un broyage des grosses molécules protéiques en un grand nombre de petites.

En vertu des lois de la physique, la concentration du contenu cellulaire en molécules augmentant, les conditions osmiques changent. Une solution saline ou un fixateur à peu près isotonique pour la cellule vivante ne le sera plus quelques instants après la mort de l'animal. Elle sera devenue hypotonique et susceptible d'amener alors, par voie osmotique, des perturbations importantes dans l'architecture de la cellule. Ces phénomènes d'autolyse étant très précoces, leurs conséquences se feront sentir très rapidement. Ils se produiront, en particulier, pendant la durée même de la fixation, dans le temps que le fixateur met à pénétrer la pièce. Or, on peut réduire ces phénomènes au minimum en réalisant la fixation à basse température, aussi près de zéro que possible. Aux températures basses, les phénomènes autolytiques sont réduits au minimum, donc aussi leurs conséquences.

Basées sur ces considérations théoriques, les recherches expérimentales et la pratique histologique courante m'ont montré l'intérêt qu'il y avait à réaliser toujours la fixation à la glacière quel que soit le réactif employé.

On réduit ainsi considérablement les phénomènes de gonflement; en étudiant par pesées successives la marche de ce phénomène pour un même organe et un même liquide fixateur, mais à des températures différentes, j'ai pu mettre ce fait hors de conteste *(103, 116)*.

II. Etude histochimique de la chromisation histologique *(114, 115)*.

On sait l'importance en technique histologique des fixations et des mordançages chromés. En particulier, il semble que c'est grâce à l'insolubilisation de leurs constituants lipoïdes sous forme d'un complexe chromé, que les mitochondries peuvent être colorées par certaines méthodes et être ainsi rendues visibles à nos yeux. Dans ce cas particulier, il y a donc lieu d'envisager à côté de la fixation « morphologique » une

fixation « de substances » qui est fondamentale puisqu'elle seule permettra une coloration.

Avec Cl. Regaud, j'ai entrepris des recherches histochimiques sur la grandeur et les conditions de la rétention du chrome, par les divers éléments constitutifs des tissus au cours des opérations de fixation et de mordançage. Dans divers tissus, traités suivant des modes variés, nous avons dosé le chrome fixé. Ces données chimiques ont été confrontées avec les résultats histologiques obtenus dans les mêmes conditions, spécialement en ce qui concerne les lipoïdes et les mitochondries.

1° La rétention du chrome est plus grande, si le mordançage chromé à lieu en même temps que la fixation (bichromate formol), et non après (formol suivi de bichromate). Le premier procédé est aussi le meilleur pour la mise en évidence des mitochondries.

L'addition d'acide acétique ne modifie pas sensiblement le taux de la rétention chromée.

2° La rétention du chrome augmente beaucoup avec la durée du mordançage; peu, au contraire, avec la concentration de la solution chromée.

3° De quatre organes différents (thymus ou organe riche en noyaux, substance corticale de rein ou organe riche en mitochondries, tendon ou organe riche en collagène, tissu adipeux sous-cutané ou organe riche en graisse neutre), traités identiquement, c'est l'organe nucléaire qui fixe le plus le chrome, puis vient l'organe mitochondrial, et très loin après, les organes collagène et adipeux. Les noyaux retiennent au maximum le chrome, la substance mitochondriale un peu moins, le collagène et la graisse neutre à peu près point.

4° L élément organique des noyaux qui retient le chrome est insoluble dans l'alcool, celui des mitochondries et des lipoïdes y est soluble. En effet, un traitement par l'alcool, intercalé entre les opérations de fixation et de mordançage, diminue toujours l'aptitude des tissus à retenir le chrome. Mais cette diminution est insignifiante pour le thymus riche en noyaux; elle est très grande pour le testicule, riche en lipoïdes et en mitochondries et pour la substance corticale du rein riche en mitochondries.

III. Les colorations vitales.

La difficulté d'une fixation parfaite rend particulièrement précieuse la méthode des colorations vitales, qui permet l'examen histologique des cellules ou des tissus vivants.

J'ai particulièrement utilisé le rouge neutre, en applications postvitales, sur des organes fraîchement dissociés dans une solution isotonique chargée de rouge neutre; je me suis efforcé de montrer, dans différentes notes, l'avantage de ces méthodes de colorations vitales pour les recherches de microscopie clinique courante.

Dans un exposé à l'usage des laboratoires de clinique j'ai indiqué les meilleurs modes de leur emploi *(66)*.

Il est facile de se rendre compte de la valeur physiologique des leucocytes au

moyen de ces techniques *(62)*. J'ai résumé les questions soulevées par les colorations vitales, spécialement en ce qui concerne les leucocytes, et examiné les problèmes de la perméabilité des cellules aux couleurs vitales, de la condensation de celles-ci au niveau d'organites cellulaires, des rapports entre la perméabilité aux colorants d'un leucocyte et ses propriétés physiologiques.

Avec M. Weill, j'ai montré l'intérêt de l'application de cette même méthode à l'étude des éléments cellulaires renfermés dans le liquide céphalo-rachidien, spécialement au cours des méningites. On obtient, grâce à cette technique, non seulement une vue facile des divers éléments cellulaires, mais encore des renseignements précieux sur la vitalité de ceux-ci, la coloration par le rouge neutre étant différente suivant l'état de vitalité des leucocytes *(61)*.

J'ai, d'autre part, appliqué la méthode des colorations vitales à l'étude des Trypanosomes et montré que contrairement à ce qui avait été soutenu jusqu'alors, les Trypanosomes *(Trypanosoma gambiense, T. equiperdum* et *T. Brucei)* renfermaient des enclaves colorables vitalement par le rouge neutre. Les trypanosomes jeunes et actifs de la période du début de l'infection en montrent qui ressemblent beaucoup aux grains colorables dans les leucocytes. Dans les formes trypanosomiennes d'involution, qui caractérisent la fin de la période d'infection, ces grains augmentent beaucoup *(60)*.

IV. La détection histochimique de l'urée.

Fosse (de Lille) a décrit une méthode de caractérisation et de dosage pondéral de l'urée reposant sur la précipitation de ce corps sous forme insoluble de dixanthylurée, à l'aide de xanthydrol. MM. Hugounenq et Morel ont adopté cette méthode aux analyses biologiques; c'est leur procédé, légèrement modifié, que j'ai appliqué à la détection histochimique de l'urée. Les cristaux microscopiques formés au niveau des tissus sont mis en évidence d'une façon remarquable par l'emploi de la lumière polarisée.

J'ai utilisé cette méthode à la caractérisation des taches d'urine en médecine légale *(117)* et à l'étude du métabolisme de l'urée dans le rein *(127)* (cf. p. 35).

II. FONCTION URINAIRE

J'ai consacré une grande partie de mon activité à l'étude du rein et de la fonction urinaire. Commencées en 1901, avec mon maître Cl. Regaud, poursuivies ensuite isolément ou avec divers collaborateurs, ces recherches ont eu pour but de définir le mécanisme histophysiologique du fonctionnement du tube urinaire.

Très rapidement, j'ai été amené à cette notion que, pour avoir quelque valeur, ces recherches ne devaient pas être localisées à une espèce donnée, mais s'étendre à l'ensemble des Vertébrés. J'ai donc dû, par des études d'histologie comparée, différencier ce qui, dans le tube urinaire, était structure fondamentale, de ce qui ne représentait que des adaptations contingentes. J'ai pu ainsi établir de façon précise la disposition histologique fondamentale du tube urinaire des Vertébrés, la succession des segments qui le constitue et la structure de chacun de ceux-ci.

A ce problème purement anatomique s'est superposé immédiatement un problème cytologique et histophysiologique : celui de déterminer le mode de fonctionnement de chacun de ces segments.

Mais ces segments différents, personnellement adaptés à une fonction partielle donnée, ne fonctionnent pas cependant isolément. Ils sont solidaires les uns des autres. Il était donc nécessaire de définir les relations physiologiques des segments entre eux, ce qui revenait en somme à déterminer le mode de fonctionnement général du tube urinaire tout entier.

J'ai, d'autre part, entrepris depuis 1912 une série de recherches sur l'histogenèse du tube urinaire et les caractères de son fonctionnement pendant la vie embryonnaire.

J'ai pu enfin, m'appuyant sur les données de l'histologie normale, étudier certains points de la pathologie rénale.

Bien que ces recherches d'histophysiologie rénale constituent en réalité un tout complet, on peut classer dans les cinq catégories suivantes les résultats obtenus :

I. *Structure du tube urinaire des Vertébrés. Les segments qu'il comporte.*

II. *Etude cytologique et histophysiologique des divers segments en particulier.*

III. *Relation des segments entre eux. Le fonctionnement du tube urinaire considéré dans son ensemble.*

IV. *Histogenèse du tube urinaire. Son fonctionnement pendant la vie embryonnaire.*

V. *Recherches sur l'histopathologie du tube urinaire.*

I. Structure du tube urinaire des Vertébrés. Les segments constitutifs.

On ne possédait sur la structure du tube urinaire dans les diverses classes de Vertébrés que deux catégories de données : d'une part, des documents obtenus par des procédés, certes précieux, mais histologiquement grossiers, comme la dissociation; très intéressants sans doute au point de vue topographique, ils étaient sans valeur au point de vue cytologique; d'autre part, des documents cytologiques souvent excellents, mais sans aucune précision topographique, par exemple des descriptions cellulaires, sans que soit établie la place exacte des éléments dans l'ensemble du tube urinaire. Ces documents, même incomplets, manquaient d'autre part presque totalement pour certains groupes.

Dans une série de travaux, je me suis attaché à déterminer d'une façon précise la disposition et la structure fine des différents segments du tube urinaire, dans six groupes des Vertébrés : Cyclostomes, Poissons, Amphibiens, Reptiles, Oiseaux, Mammifères. C'est là une base fondamentale qu'il importait de fixer.

A. Cyclostomes *(7, 8, 9, 10, 11)*. — On sait que chez la Lamproie, les bouquets glomérulaires, contenus dans une capsule incomplètement cloisonnée, forment une colonne longitudinale aussi longue que le rein lui-même.

Avec Cl. Regaud, j'ai montré que les tubes urinaires qui partent de cette capsule se composent de trois segments principaux :

1° Un segment initial très court et cilié à flammes vibratiles; 2° un segment moyen à cellules munies d'une bordure en brosse; 3° un segment terminal débouchant dans l'uretère.

Les remarquables flammes vibratiles du segment initial constituent vraisemblablement des organes propulseurs de l'urine. Nous en avons donné une étude cytologique complète.

Au niveau du segment à bordure striée, nous avons pu relever, par reconstitution sur coupes sériées, un dispositif d'un grand intérêt physiologique; c'est l'existence de diverticules borgnes, vrais cæcums glandulaires dont la structure histologique est identique à celle du tube principal. C'était la première fois qu'un tel dispositif était signalé dans le tube urinaire. Sa constatation permet d'importantes déductions physiologiques (cf. p. 33).

Au point de vue cytologique, nous avons signalé les variations remarquables de chromaticité des noyaux, l'existence de granulations protoplasmiques très petites disposées en séries longitudinales (les mitochondries actuelles), des enclaves diverses (corps chromatoïdes juxtanucléaires, grains de ségrégation), une bordure en brosse très nette. Au niveau de ce segment, nous avons pu enfin relever des phénomènes fréquents de sénescence et de régénération cellulaires.

B. Poissons téléostéens *(Esox lucius, Abramis brama, Squalius cephalus).* — Avec Mawas, j'ai montré que chez les Téléostéens, le tube urinaire comprend constamment les segments suivants :

1° Un *glomérule* d'une extrême petitesse.

2° Un *segment à bordure en brosse*, non précédé d'un segment cilié comme chez les Cyclostomes. Les cellules qui le revêtent sont de deux espèces :

a) des *cellules principales*, à très gros noyau pauvre en chromatine, des mitochondries basales flexueuses, mais non en bâtonnets, des grains de ségrégation supranucléaires, des vacuoles colorables par le rouge neutre et situées sous la bordure en brosse ; celle-ci offre des variations d'aspect suivant les stades fonctionnels ;

b) des *cellules intercalaires* étroites et n'offrant pas les mêmes enclaves que les autres.

3° Un *segment à bâtonnets mitochondriaux* excessivement abondants, sans enclaves ni bordure en brosse.

Il existe dans le tube urinaire de ces Téléostéens des flammes vibratiles extrêmement développées, non localisées à un segment, mais réparties tout le long du tube.

Le segment à brosse possède des diverticules borgnes si longs qu'ils doivent être considérés comme des tubes urinaires véritables sans glomérules correspondants.

Fait curieux, chez les Téléostéens, les tubes urinaires sont noyés dans un tissu lymphoïde extrêmement abondant. J'ai montré que ce tissu ne joue aucun rôle hématopoiétique, contrairement à ce qu'on a pu prétendre; au contraire, il semble même représenter un organe de destruction des globules rouges, une vraie rate (existence de macrophages phagocytant des globules rouges; présence de pigment et de produits résultants de la désintégration des hématies) *(33)*.

C. Batraciens *(63)*. — L'étude détaillée de la structure et du fonctionnement du tube urinaire de la Grenouille a fait l'objet de ma thèse de doctorat ès sciences naturelles.

La division en segments successifs du tube urinaire des Batraciens était connue depuis Hüfner, mais non la structure cytologique exacte de ces segments. Histologiquement, le tube urinaire comprend les sections suivantes, chez *Rana temporaria :*

1° Un *glomérule* du type glomus (glomérule par pelotonnement);

2° Un *collet cilié* lui fait suite, présentant de longues flammes ciliaires dont la structure, le mode et les conditions de mouvement ont été étudiés de près ;

3° Un *segment à bordure en brosse*, composé de cellules revêtues d'une bordure striée et dont le protoplasma renferme un noyau extrêmement irrégulier et polymorphe; des mitochondries flexueuses en amas souvent très dense, des vacuoles sous-cuticulaires prenant électivement le rouge neutre, des grains chromatoïdes et des gouttelettes lipoïdes;

4° Un *segment grêle*, avec quelques flammes vibratiles et sans phénomènes sécrétoires apparents à son niveau ;

5° Un *segment à cellules sans bordure striée*, sans grains ni vacuoles, mais à bâtonnets mitochondriaux caractéristiques,

6° Un *segment excréteur*, à phénomènes glandulaires réduits.

Contrairement à ce qui existe chez les Poissons et les Reptiles, les tubes urinaires des Batraciens n'offrent jamais de diverticules borgnes.

D. OPHIDIENS *(14, 18, 19, 20, 21, 22)*. — Par leur régularité structurale et la facilité de leur dissociation, les reins de ces animaux constituent un excellent objet d'étude. Avec Cl. Regaud, j'ai spécialement étudié les Ophidiens suivants : *Tropidonotus natrix* et *viperinus*, *Zamenis viridisflavus*, *Vipera aspis* et *Coronella austriaca*.

Nous avons montré que, dans toutes ces espèces, le tube urinaire comporte les segments suivants :

1° Le *glomérule* est fort petit, avec un noyau conjonctif central très développé. Les capillaires sanguins possèdent nettement une membrane propre, fait contesté jusqu'alors.

2° Le *collet cilié*, qui vient ensuite, est revêtu de cellules dont le tiers environ porte des flammes vibratiles. On retrouve des cellules à flammes vibratiles analogues réparties irrégulièrement dans d'autres régions du tube urinaire.

Nous avons étudié en détail le caractère du mouvement des dispositifs vibratiles (cf. p. 14).

3° Le segment suivant montre des *cellules épithéliales à bordure striée*. Le protoplasma, finement granuleux, renferme des mitochondries. Les noyaux montrent des manifestations de chromaticité remarquables et d'une haute signification physiologique. La cuticule qui revêt la face apicale des cellules comprend la bordure striée proprement dite (bordure en brosse), ici très mince, et un remarquable dispositif de formations intercellulaires et épicellulaires dont l'ensemble forme une admirable dentelle, continue dans toute l'étendue du tube. Les cellules renferment, comme enclaves, des *gouttelettes lipoïdes*, graisses et corps lipoïdes spéciaux et des *grains de ségrégation* ou des vacuoles prenant le rouge neutre en colorations postvitales, colorables par diverses autres méthodes et montrant de remarquables variations sécrétoires.

Ce segment à bordure striée présente des diverticules terminés en culs-de-sac et présentant les mêmes attitudes sécrétoires que le segment principal dont ils dépendent, ce qui est important au point de vue fonctionnel (fait confirmé par Zarnik, 1911).

4° Un *segment grêle* vient ensuite ; il est cilié par places et mucipare.

5° Lui fait suite un segment dont la structure histologique varie suivant le sexe *(segment sexuel)*. Chez le mâle, ce segment offre un diamètre considérable et une sécrétion du type granuleux. Chez la femelle, le diamètre est petit et la sécrétion muqueuse.

C'était la première fois qu'un tel dimorphisme sexuel d'un segment particulier du tube urinaire était signalé. Tribondeau (1903), Zarnik (1911) ont confirmé ces faits d'un grand intérêt au point de vue de la biologie générale.

6° Au segment sexuel fait suite un *segment terminal* court ayant la même structure mucipare que les gros canaux collecteurs de l'urine. Au niveau de ce segment, on rencontre des concrétions uratiques.

E. Lacertiens *(Anguis fragilis, Lacerta viridis, agilis* et *vivipara)* et Chéloniens *(Testudo græca)*. — Chez les premiers de ces animaux, il existe un dimorphisme sexuel du tube urinaire; il est absent chez les seconds *(19)*.

F. Oiseaux *(64)*. — On ne possédait presque aucun document histologique sur le rein des Oiseaux. Avec Antoine Lacassagne, j'ai déterminé la succession et la structure des segments du tube urinaire chez le Pigeon.

Après un glomérule petit vient le tube urinaire qui comprend :

1° Un segment à cellules à bordure en brosse; ce segment occupe dans le rein la région corticale : ses cellules renferment des chondriosomes flexueux non groupés en bâtonnets, mais en nids infranucléaires, et des vacuoles sous-cuticulaires colorables par le rouge neutre : jamais de grains; des phases sécrétoires s'y constatent avec une extrême netteté ;

2° Un segment à épithélium non sécrétoire ;

3° Un segment à cellulles renfermant des mitochondries en bâtonnets mais pas de vacuoles de sécrétion, pas de bordure striée, pas de variations sécrétoires appréciables ;

4° Un segment excréteur à attitudes sécrétoires extrêmement réduites. Ce segment renferme des concrétions uratiques.

G. Mammifères *(7, 17, 27, 31, 32, 44, 55, 59, 89, 102)*. — J'ai essayé de démontrer que la division classique du tube urinaire en glomérule, *tubulus contortus*, anse de Henle avec ses deux branches, segment intermédiaire de Schweigger-Seidel, prend base sur des données qui apparaissent aujourd'hui comme insuffisantes. Cette division est, en effet, uniquement topographique et grossièrement histologique ; les seuls caractères distinctifs entre les segments sont tirés de la situation corticale ou médullaire et de l'aspect du tube dans des dissociations ou des coupes grossières (diamètre plus ou moins grand, aspect plus ou moins granuleux).

J'ai pensé qu'il était bon de lui substituer une division plus moderne en segments cytologiquement distincts; ce qui représente un pas en avant vers la division idéale, mais non encore possible, en segments physiologiquement distincts. Il est, en effet, logique de penser qu'à une structure cytologique donnée correspond vraisemblablement une fonctionnalité donnée. Cette division en segments cytologiques que nous proposons est, d'autre part, commode dans ses applications pratiques. Elle a aussi l'avantage d'être générale et de permettre des homologations valables entre les segments du tube urinaire chez les différents Vertébrés.

J'ai montré qu'on pouvait distinguer dans le tube urinaire des Mammifères les segments suivants, le glomérule étant mis à part :

1° Un segment dont les cellules présentent de hauts bâtonnets basaux, une bordure en brosse, pas de limites intercellulaires nettes; topographiquement, la première partie de ce segment est contournée et de situation corticale (ancien *tubulus contortus)*, la dernière est, au contraire, approximativement rectiligne (Endstück) ;

2° Un segment dont les cellules caractéristiques sont très basses, sans bâtonnets

ni brosse; topographiquement, ce segment représente la branche descendante et la courbe de l'U, qui constitue l'ancienne anse de Henle; ce segment *grêle* est toujours intramédullaire.

3° Un segment dont les cellules présentent des bâtonnets mitochondriaux peu élevés, pas de bordure en brosse, des limites intercellulaires en partie nettes; topographiquement, la première partie en est rectiligne et intramédullaire (ancienne branche montante large de l'anse de Henle), la seconde partie est très contournée et située dans l'écorce (ancien tube intermédiaire de Schweiger-Seidel); ces deux parties ont même structure fondamentale et, à peu de choses près, partout le même diamètre. Contrairement à Peter, je n'ai jamais pu distinguer dans sa longueur de parties différentes; c'est un seul et même segment.

4° Enfin, un segment à cellules cubiques très nettement limitées, sans bâtonnets ni bordure en brosse, c'est le segment excréteur de Bellini.

Cette division nouvelle du tube urinaire que j'ai énoncée est devenue classique.

Dans une revue d'ensemble sur le *Tube urinaire des Mammifères*, j'ai étudié et défini la structure de ces différents segments. Voici le plan de cette étude :

Avant-propos.

Introduction historique. — I. Période anatomique. — II. Période histologique. — III. Période cytologique et histophysiologique.

Première partie. — *Disposition générale et topographie du tube urinaire.* — I. Disposition générale des segments successifs. — II. Description générale topographique des divers segments. — III. Rapports topographiques des divers segments. — IV. Le lobule et le lobulin rénal.

Deuxième partie. — *Le segment à bordure striée.* — I. Données générales. — II. Le protoplasma. — III. Le noyau. — IV. Les enclaves du protoplasma. — V. La bordure striée. — VI. Les variations fonctionnelles de structure. Morphokinèse. — VII. — Les phases de la sécrétion.

Troisième partie. — *Le segment grêle.*

Quatrième partie — *Le segment intermédiaire à bâtonnets.*

Cinquième partie. — *Les voies excrétrices.*

Sixième partie. — *Les données microchimiques.* — Le but et les méthodes. — L'élimination de l'eau. — L'élimination des sels. — L'élimination des corps puriques.

Septième partie. — *Etude des processus histologiques de l'élimination des matières colorantes.*

Huitième partie. — *Relations fonctionnelles entre le glomérule et le tube urinaire.* — *Les théories de la sécrétion urinaire.*

H. Vue d'ensemble sur les segments du tube urinaire dans la série des Vertébrés. — Si on jette un coup d'œil d'ensemble sur la structure du tube urinaire chez les différents Vertébrés, on voit qu'ils ont beaucoup de points histologiques communs et qu'il est permis de faire un certain nombre de rapprochements.

J'ai montré que dans l'ensemble du groupe des Vertébrés, le tube urinaire présente toujours au moins les segments fondamentaux suivants, cytologiquement comparables.

1° Un segment à mitochondries, à enclaves sécrétoires multiples, mais parmi lesquelles les vacuoles apicales colorables par le rouge neutre sont caractéristiques. Dans ce segment, il y a constamment une cuticule striée (bordure en brosse).

2° Un segment à mitochondries en forme de bâtonnets, mais sans bordure striée ni enclaves d'aucune sorte.

3° Entre ces deux parties, un segment grêle, souvent réduit et toujours sans caractères sécrétoires.

A côté de ces parties fondamentales, constantes, il en est d'autres qui semblent, au contraire, contingentes, n'existant que dans certains groupes ou familles. Tels sont :

1° Les segments ciliés, organes de propulsion ;

2° Les différenciations sexuelles de certains Reptiles ;

3° La disposition en anse du segment grêle chez les Mammifères (anse de Henle).

J'ai donné *(63)* le tableau suivant qui schématise ces données.

<table>
<tr><th>SEGMENTS</th><th>MAMMIFÈRES</th><th>OISEAUX</th><th>REPTILES</th><th>AMPHIBIENS</th><th>POISSONS</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Pas de collet initial cilié.</td><td colspan="2">Collet initial cilié.</td><td>Pas de collet</td></tr>
<tr><td>I</td><td colspan="5">Segment à cellules présentant des mitochondries, des enclaves de sécrétion et une bordure striée.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">II</td><td colspan="5">Segment à cellules aplaties, sans bordure striée.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Pas de cils.</td><td colspan="3">Cils par points.</td></tr>
<tr><td>III</td><td colspan="5">Segment à cellules munies de bâtonnets mitochondriaux, sans bordure striée ni enclaves secrétoires.</td></tr>
<tr><td>IV</td><td colspan="5">Segment à cellules cubiques ; rôle vecteur.</td></tr>
</table>

II. Etude cytologique et histophysiologique des divers segments en particulier.

A. Le glomérule. — Malgré des recherches attentives ayant porté sur de nombreuses espèces et sur des reins soumis à des conditions physiologiques bien différentes, je n'ai jamais pu saisir aucune modification morphologique du glomérule qui pût être sûrement rapportée à la sécrétion.

Un des arguments fondamentaux en faveur du rôle du glomérule dans la formation de l'eau de l'urine a été apporté par Nussbaum. Chez la Grenouille, le glomérule serait irrigué par l'artère rénale, le tube contourné par la veine porte rénale. En liant l'artère, la circulation s'arrête dans le glomérule et la sécrétion urinaire cesse. Le fait expérimental est exact, mais l'interprétation ne l'est pas. Indépendamment de certaines autres critiques déjà formulées par Adami, Beddart, etc., j'ai pu faire à l'expérience de Nussbaum une objection histologique fondamentale. En réalité, l'artère rénale irrigue non seulement le glomérule, mais encore le segment à bâtonnets sans bordure striée. C'est donc, ou le segment, ou le glomérule, ou les deux à la fois, qui sécrètent l'eau de l'urine. L'expérience classique de Nussbaum n'a donc pas la portée qu'on lui donne. Elle ne prouve pas l'origine glomérulaire de l'eau de l'urine. Le rôle du glomérule dans la sécrétion urinaire est tout entier à déterminer *(55, 63)*.

B. Segment a bordure striée. — Ce segment, d'une existence extrêmement générale, semble fondamental. Son étude soulève un grand nombre de problèmes histophysiologiques parmi lesquels j'ai spécialement envisagé les suivants :

- Le noyau et son rôle;
- Les formations mitochondriales;
- Les vacuoles de sécrétion;
- Les enclaves lipoïdes;
- Les grains chromatoïdes et les dispositifs histologiques d'accumulation;
- Les formations cuticulaires.

a) *Le noyau.* — Le rôle du noyau dans le fonctionnement de la cellule de ce segment est démontré par les différents faits suivants que j'ai étudiés et précisés : variations de chromaticité, variations de forme, changements de place (antéropulsion), qu'il offre au cours de l'acte sécrétoire. Ces modifications sont particulièrement frappantes dans le tube urinaire de la Grenouille soumise à diverses conditions physiologiques *(22, 44, 63)*.

b) *Les formations mitochondriales.* — Ces formations sont constantes, abondantes et d'allures caractéristiques dans ce segment. J'en ai donné une description complète dans les divers groupes de Vertébrés, d'une part, et recherché leurs modifications dans différentes conditions physiologiques ou anormales, d'autre part.

Les formations mitochondriales sont d'aspect variable suivant les groupes : chez les

Vertébrés à sang froid *(26, 63)* et chez les Oiseaux *(64)*, il s'agit de filaments flexueux composés de grains ou de filaments courts et disposés en amas embroussaillés formant comme un nid au-dessous et sur les côtés du noyau; chez les Mammifères *(27, 44)*, ils sont disposés en filaments continus ou constitués de quelques segments bacilliformes, disposés tous parallèlement entre eux et au grand axe de la cellule; ce sont les bâtonnets d'Heidenhain, bien connus.

Les mitochondries subissent des variations sécrétoires certaines (variation de la teneur et de la colorabilité suivant les tubes). Mais ces variations sont difficiles à bien préciser.

Sous l'influence de l'autolyse, elles se transforment en grains qui peu à peu grossissent, perdent leurs réactions caractéristiques et deviennent acidophiles *(28)*. Ce fait signalé pour les bâtonnets d'abord par Landsteiner, a été précisé et généralisé par moi à toutes les formations mitochondriales de ce segment dans la série des Vertébrés.

Les mitochondries subissent des variations de même ordre sous l'influence de certains toxiques, par exemple le sublimé *(30, 44)*.

c) *Vacuoles de sécrétion.* — J'ai montré que chez tous les Vertébrés, d'une façon constante, on retrouve ces vacuoles de sécrétion colorables par les couleurs vitales, en particulier par le rouge neutre. Ces vacuoles, situées sous la bordure striée, offrent des variations sécrétoires d'une grande netteté *(18, 22)*. Elles ont pu être précisées chez les Batraciens *(63)*, les Ophidiens *(22)*, les Oiseaux *(64)*.

J'ai recherché et discuté le mécanisme de leur coloration par le rouge neutre *(22, 24, 63)*.

Les vacuoles de sécrétion subissent une évolution et une maturation manifestes. Elles ne sortent jamais par effraction à travers la bordure striée.

d) *Enclaves lipoïdes.* — J'ai pu montrer que les cellules rénales renferment deux catégories d'enclaves lipoïdes :

α. Des gouttelettes de graisse proprement dite, déjà signalées, réduisant l'acide osmique, généralement peu abondantes, mais pouvant cependant se rencontrer normalement en quantités extrêmement considérables chez certaines espèces comme le Chat *(17)* et le Chien;

C'est là un point qu'il est intéressant de signaler en raison des interprétations erronées dont il est l'origine, quand on utilise ces espèces comme animaux d'expériences dans des recherches de pathologie expérimentale.

β. Des gouttelettes de corps lipoïdes colorables par certaines méthodes aux laques métalliques, en particulier par la laque cuprique. Des recherches plus récentes tendent à montrer que ces gouttes lipoïdes sont en rapport avec des altérations des mitochondries.

Le rôle des enclaves lipoïdes a fait l'objet de plusieurs recherches. Par application de la célèbre théorie d'Overton, Gurwitsch avait, spécialement en ce qui concerne le rein, émis l'hypothèse que ces formations lipoïdes pouvaient accumuler en elles-mêmes, par un mécanisme purement physique, les substances du milieu ambiant soluble dans les corps gras, en particulier, dans les conditions expérimentales, les matières colo-

rantes dites vitales, toutes précisément solubles dans les corps gras. Les enclaves lipoïdes auraient donc joué le rôle de vrais condensateurs. Cl. Regaud et moi avons montré que la théorie de Gurwitsch n'est pas exacte en réalité, car l'accumulation des matières colorantes au niveau du tube urinaire se fait précisément ailleurs qu'au niveau des enclaves lipoïdes *(22, 24, 44, 63)*.

e) *Grains chromatoïdes.* — On rencontre très fréquemment, et on a souvent signalé, chez les Vertébrés à sang froid des grains assez volumineux, situés généralement au voisinage du noyau et ayant souvent une colorabilité très voisine de celle de la chromatine. Je me suis attaché à l'étude de ces grains.

Leur présence semble liée, dans beaucoup de cas, à l'existence de phénomènes d'accumulation de produits de déchets dans la cellule rénale. D'une façon générale, chaque fois qu'on augmente les matériaux de désassimilation à excréter et qu'on diminue la diurèse aqueuse, ces grains apparaissent ou augmentent de nombre.

En faveur de cette conception, j'ai avancé les faits suivants :

α. Chez les Mammifères, on ne rencontre jamais de tels grains, sauf dans un cas, chez les animaux hibernants pendant le sommeil de la saison froide ; par exemple chez la Marmotte, le Hérisson. On sait que dans ces conditions ces animaux n'urinent pas ou peu; au réveil, en même temps qu'une vraie décharge urinaire, on constate une disparition de ces grains *(44)*.

β. Chez la Grenouille nourrie abondamment, surtout de viande, ces grains abondent; à jeun, il n'y en a plus. Le phénomène est de reproduction facile et régulière *(63)*.

γ. Avec M. Doyon, j'ai montré qu'on peut obtenir une exagération formidable, pathologique, de ces grains chez la Grenouille en enlevant le foie. Cette opération est possible chez cet animal, grâce à l'existence d'une voie anastomotique porto-cave normale. En sacrifiant les animaux en série, on peut constater que dans le rein, à qui seul incombe alors la fonction de dépuration, s'accumulent progressivement au niveau du segment à bordure striée une quantité énorme de grains, au début exactement semblables aux grains chromatoïdes des animaux normaux *(39, 40, 63)*.

Ces faits d'accumulation jouent un rôle énorme dans le fonctionnement du rein chez l'embryon (cf. p. 37).

f) *Formations cuticulaires. Bordure en brosse.* — La bordure en brosse (bordure striée) est absolument constante dans ce segment chez tous les Vertébrés. Elle présente des variations fonctionnelles non douteuses. J'ai signalé plus haut (cf. p. 16) la signification que l'on doit attacher à la striation de cette bordure striée.

La bordure en brosse est physiologiquement assimilable à un dialyseur dont les propriétés varieraient suivant l'état physico-chimique des liquides qui baignent ses faces, c'est-à-dire l'urine tubulaire d'une part, le contenu de la région apicale de la cellule d'autre part. Il y a là une adaptation automatique, à base purement physico-chimique, de ce dialyseur cellulaire.

g) *Phases de la sécrétion.* — L'étude cytologique des cellules de ce segment envisagé à des stades physiologiques différents m'a permis de dégager un certain

nombre de faits relatifs, d'une part, aux *phases de la sécrétion;* d'autre part, aux *attitudes fonctionnelles* présentées par les tubes urinaires.

On peut distinguer schématiquement, dans l'ensemble du fonctionnement, trois phases ou catégories d'opérations cellulaires : l'intussusception, l'élaboration, l'excrétion exocellulaire. Aux fonctions d'intussusception et d'élaboration semblent dévolues les formations mitochondriales et les éléments qui en dépendent (vacuoles prenant le rouge neutre), indépendamment des membranes cellulaires qui conditionnent la pénétration des substances dans les cellules. A la fonction d'excrétion exocellulaire, on doit rattacher la cuticule striée. Intussusception et excrétion semblent normalement équilibrées ; mais s'il y a prédominance de la première sur la seconde, on peut assister suivant le cas, à des phénomènes de gonflement cellulaires (phénomènes sur lesquels Demoor a, récemment encore, attiré l'attention), ou bien à des phénomènes d'accumulation de substances sous forme de grains *(44, 63)*.

La détermination des divers types d'attitude fonctionnelle (types morphokinétiques) est difficile. Chez les Mammifères, on ne saisit guère que des variations de calibre de la lumière et de la striation de la bordure apicale. Chez les Vertébrés inférieurs, on peut définir des stades fonctionnels assez nets, caractérisés, pour le segment à bordure striée, par l'aspect des mitochondries, des enclaves, de la bordure striée et, pour le segments à bâtonnets, par des modifications des espaces intercellulaires et des bâtonnets mitochondriaux *(44, 63)*.

C. Segment grêle. — Le segment grêle semble être une formation intermédiaire, un segment de passage, chez les Vertébrés à sang froid. Dans certains groupes, il est muni de flammes vibratiles et devient ainsi un organe de propulsion.

Chez les Mammifères seulement, le segment grêle présente une disposition absolument caractéristique, avec son épithélium très aplati, sa disposition en anse au sein du tissu conjonctif de la substance médullaire du rein.

Au segment grêle est liée l'histoire de la résorption au niveau du rein. J'ai discuté les arguments histologiques, physiologiques et expérimentaux qui plaident pour ou contre cette résorption *(44, 55)*. Cette résorption doit être considérée comme certaine,

D. Segment a batonnets sans bordure striée (segment de Schweigger-Seidel). — J'ai insisté sur ce fait que, chez tous les Vertébrés, on rencontre un segment ultime, qui présente les caractères fondamentaux suivants : mitochondries en forme de bâtonnets (épais ou grêles), pas de bordure striée, pas de vacuoles ni d'enclaves d'aucune sorte *(44, 63)*.

Chez les Vertébrés inférieurs à sang froid, les caractères de ce segment sont précis : longs bâtonnets, tous parallèles entre eux, et occupant toute la hauteur de la cellule.

Chez les Vertébrés à sang chaud (Oiseaux ou mammifères), les bâtonnets mitochondriaux sont courts et n'occupent que la base de la cellule. Les limites de la cellule ne sont nettes qu'en dehors des régions basales occupées par les bâtonnets.

Les bâtonnets sont des formations mitochondriales. Elles dérivent histogéniquement de mitochondries typiques *(110)*. Mais, à l'état définitif, ces formations mitochondriales n'ont pas exactement les mêmes réactions histochimiques ni pathologiques que les mitochondries ou les bâtonnets du segment à bordure striée. Elles en sont différentes jusqu'à un certain point. Ce sont des mitochondries adaptées à des fonctions spéciales.

Le rôle de ce segment était complètement inconnu. On omettait d'en parler ou on l'identifiait plus ou moins avec celui du *tubulus contortus*. J'ai insisté sur ce fait que son rôle est évidemment très différent de celui du segment à bordure striée (structure cytologique différente).

En faisant une étude précise de l'expérience de Nussbaum chez la Grenouille, j'ai pu constater que l'artère rénale irrigue non seulement le glomérule, mais encore cette partie du tube urinaire. Les conclusions à tirer de cette expérience célèbre ne sont donc pas applicables au seul glomérule, mais aussi à ce segment. En étudiant les modifications cytologiques de celui-ci, au cours de divers états d'anurie et de diurèse exagérée, j'ai signalé un certain nombre de modifications fonctionnelles à son niveau (modifications structurales, modifications des espaces intertubulaires) et jamais de modifications du glomérule. Pour ces raisons, j'ai émis l'hypothèse que ce segment de Schweigger-Seidel pourrait bien être en rapport avec les phénomènes d'excrétion, sinon de la totalité, du moins d'une partie importante de l'eau de l'urine (*63*, *65*, *89*).

E. Les canaux excréteurs. — J'ai montré que, chez l'homme, les canaux excréteurs de l'urine formée en amont présentent pendant la vie embryonnaire un dispositif mitochondrial assez développé. Celui-ci s'atténue beaucoup, sinon totalement, à l'état adulte *(110)*.

Dans certaines conditions, ce segment terminal du tube urinaire est le lieu de formation de concrétions uratiques.

F. Les segments ciliés. — Il existe dans le tube urinaire des Vertébrés à sang froid des formations vibratiles extrêmement puissantes.

J'en ai étudié de près la disposition, la structure et le fonctionnement. Elles sont localisées en un point donné du tube ou bien éparses sur toute sa longueur (segments ciliés des Cyclostomes, des Téléostéens, des Ophidiens, des Batraciens).

Ces formations ont la signification d'organes propulseurs de l'urine.

III. Relations physiologiques des segments entre eux. Le fonctionnement du tube urinaire considéré dans son ensemble.

A. Fonction glomérulaire et fonction tubulaire. — Classiquement, on admet que les cellules des tubes contournés extraient du sang et excrètent dans la lumière les matériaux de déchet qu'un courant d'eau provenant du glomérule emporte (Heidenhain, et, avec quelques variantes importantes, Koranyi). Il y a donc une étroite dépendance fonctionnelle entre glomérule et tube urinaire.

Or, un certain nombre de faits ne s'accordent pas bien avec cette conception classique. Avec Cl. Regaud, j'ai découvert dans le rein de plusieurs groupes de Vertébrés (Cyclostomes, *10;* Ophidiens, *20;* Téléostéens, *29),* l'existence de diverticules du tube urinaire terminés en culs-de-sac, sans glomérules à leur origine. Ces diverticules borgnes sont quelquefois très longs et semblables à de vrais tubes urinaires. Chez les Téléostéens, j'en ai signalé qui comportent plusieurs segments. Histologiquement, ils présentent la structure et sont toujours au même stade sécrétoire que les segments dont ils sont les diverticules. Cette identité de structure tendrait donc à démontrer que le fonctionnement du tube urinaire est indépendant de celui du glomérule. *Non seulement les cellules élaboreraient les éléments solides destinés à être excrétés, mais encore l'eau nécessaire pour véhiculer ces matériaux à l'état dissous (22).* Ces faits constituent un argument définitif en faveur de la nature glandulaire du fonctionnement du tube urinaire et ont ainsi une très grande portée physiologique.

Le rôle du glomérule apparaît comme très difficile à préciser; les idées actuellement courantes à ce sujet semblent trop simplistes et manquer de base solide *(55, 63, 65).*

B. L'ALTERNANCE FONCTIONNELLE. — L'étude du rein des Vertébrés inférieurs (Ophidiens en particulier, à cause de la facilité de leur dissociation), au moyen des colorations vitales, montre que les divers tubes urinaires n'offrent pas le même aspect. Ils sont à des stades sécrétoires différents; mais les divers points d'un même tube sont tous à un même stade, ont tous le même aspect. Il y a *alternance fonctionnelle* de tube à tube, mais non de cellule à cellule.

Avec G. Mouriquand, j'ai montré l'intérêt de cette notion histophysiologique. Cette alternance fonctionnelle normale commande jusqu'à un certain point l'allure des lésions dans les conditions pathologiques. Elle est en rapport avec l'existence, bien connue en pathologie rénale, des lésions parcellaires, localisées à quelques tubes.

C. LE MODE DE FORMATION DES CONCRÉTIONS URATIQUES. — On sait que, dans certains cas et dans certaines espèces, l'urine peut renfermer des concrétions uratiques : urines normalement presque solides des Oiseaux et des Serpents, concrétions uratiques fréquentes chez le Nouveau-Né.

J'ai pu apporter un certain nombre de faits nouveaux sur cette question. Ils concernent le mode de formation des concrétions uratiques des Ophidiens *(22),* des Oiseaux *(64),* des Mammifères nouveau-nés *(100, 110).*

Chez les Ophidiens et chez les Oiseaux, les concrétions uratiques apparaissent seulement au niveau des canaux excréteurs. En particulier, en ce qui concerne les Oiseaux, nous avons pu nettement constater qu'aucun grain n'existe normalement dans l'épithélium des divers segments, grain qui puisse être considéré comme l'antécédent de ces concrétions. Celles-ci se forment dans la lumière du tube excréteur. Elles sont précédées d'une sorte de mucus particulier, au niveau duquel semble se précipiter l'acide urique et qui forme le squelette de la concrétion *(64).*

Chez la plupart des Mammifères, l'enfant en particulier, a lieu, à peu près au moment de la naissance, une décharge urinaire, souvent accompagnée de la formation, dans les voies excrétrices du rein, de nombreuses concrétions uratiques (infarctus uratique des nouveau-nés). Celles-ci se forment dans la lumière du tube, également autour d'un substratum albuminoïde *(101)*.

Dans les deux cas, on doit admettre que ces concrétions se forment dans la lumière des voies excrétrices, aux dépens d'un produit de sécrétion non figuré, qui précipite dans ces segments, soit par suite d'une concentration du liquide, soit par suite de sa transformation chimique ou physicochimique. Le point important à noter est la précipitation locale, intratubulaire, des urates.

D. L'élimination des matières colorantes. — On a depuis longtemps tenté d'élucider certains points du mécanisme de l'excrétion urinaire en étudiant histologiquement le mode d'élimination à travers le rein de corps naturellement colorés. On sait les précieux renseignements que cette méthode a donnés entre les mains de Heidenhain, de Nussbaum, etc. D'autre part, les travaux d'Overton et de Gurwitsch avaient fait intervenir dans la question un élément nouveau, le rôle des corps lipoïdes, solvants des matières colorantes, comme agent de leur pénétration et de leur condensation intracellulaire. Au moment où cette question était encore à son origine, j'ai donné, dans ma thèse de doctorat en médecine, une étude critique de ces travaux, des hypothèses qui en dépendent et des applications qui en ont été faites à l'étude clinique de la fonction rénale *(24)*. Voici le sommaire du plan suivi et des points traités :

Introduction. — Exposé du sujet. — Questions préjudicielles : Y a-t-il similitude ou seulement analogie plus ou moins grossière entre les matières colorantes et les matériaux de l'urine dans leur façon de se comporter à travers le rein ? — Comment les matières colorantes se comportent-elles vis-à-vis des cellules vivantes en général et de la cellule rénale en particulier ? — Rappel des connaissances actuelles sur la structure des cellules du tube contourné.

Elimination de l'indigo sulfate de soude. — Manières dont l'indigo se comporte dans l'organisme; leucodérivés. — Expériences d'Heidenhain. — Infirmations et confirmations des résultats d'Heidenhain : Nussbaum, Sobieransky. — Résumé.

Elimination du carmin. — Nature chimique du carmin. — Inconvénients de son emploi. — Travaux de von Wittich, de Nussbaum, de Schmidt, de Ribbert, d'Arnold.

Elimination du rouge neutre.

Elimination du bleu de toluidine.

Elimination du bleu de méthylène. — 1° Histophysiologie de l'excrétion du bleu de méthylène par le rein. — Nature chimique et propriétés du bleu. — Sa façon de se comporter vis-à-vis des cellules vivantes en général et des cellules rénales en particulier. — Mode d'élimination du bleu. 2° Quelques considérations sur l'épreuve du bleu de méthylène employée pour évaluer la perméabilité rénale. Signification histophysiologique de cette épreuve.

En un temps où la méthode d'étude de la perméabilité rénale par le bleu de méthylène battait son plein, je me suis efforcé de mettre en évidence l'imprécision des données sur lesquelles s'appuyait ce procédé. En étudiant tous les facteurs biologiques qui intervenaient dans l'épreuve du bleu, dont beaucoup d'extrarénaux, j'ai montré que cette méthode n'avait qu'une valeur restreinte et tout à fait discutable.

E. La sécrétion de l'urée *(127)*. — MM. Hugounenq et Morel ont mis au point, au point de vue de l'analyse biochimique, le procédé indiqué par Fosse (de Lille) pour caractériser l'urée en la précipitant sous la forme, cristallisée et insoluble, de dixanthylurée. J'ai essayé d'appliquer cette technique à la détection et à la localisation de l'urée dans le tube urinaire. Ces travaux, commencés quelques mois avant la guerre et naturellement interrompus, m'avaient mené à des résultats extrêmement intéressants qui semblent devoir réduire singulièrement la valeur des formules et des méthodes à allures plus ou moins mathématiques qui sont récemment intervenues dans l'étude du métabolisme urinaire.

Grâce à l'application au rein du lapin d'une modification de la méthode d'Hugounenq et Morel, j'ai pu constater que les glomérules, les segments à bordure striée *(tubuli contorti)*, les anses de Henle, les segments intermédiaires ne renferment jamais de cristaux, tant dans leurs cellules de revêtement que dans leurs lumières. Seuls les tubes de Bellini offrent d'importants cristaux de xanthylurée.

L'analyse chimique confirme ces données. Un rein (lapin ou chien), pris immédiatement après la mort, est rapidement coupé au rasoir en tranches minces ; dans chaque tranche, aux ciseaux, on sépare la partie corticale de la partie médullaire. Dans chaque partie, on dose l'urée présente. Dans l'écorce, traces extrêmement faibles de xanthylurée ; dans la moelle, beaucoup de xanthylurée, toutes choses étant égales d'ailleurs, en ce qui concerne les poids de substance rénale.

Ces faits appellent une discussion. Qu'il y ait beaucoup d'urée dans le tube de Bellini n'a rien de très étonnant, puisque les segments emmagasinent dans leur large lumière centrale une certaine quantité d'urine. Ce qui est curieux, c'est l'absence d'urée libre dans les segments corticaux, glomérule et segment à bordure striée en particulier.

Une explication précise de ces faits serait prématurée. Il est permis cependant de faire des hypothèses. La plus plausible serait que l'urée traverse l'épithélium rénal, non sous forme libre comme on l'admet généralement, mais après combinaison avec le protoplasma cellulaire ; elle ne transite pas simplement à travers la cellule rénale ; les phénomènes sont infiniment plus complexes. L'urée ne serait pas excrétée mais secrétée et il y aurait lieu de faire désormais intervenir la notion des antécédents de l'urée dans la cellule rénale.

Ces faits, que j'ai apportés à la fin de 1914 sous forme d'une brève note préliminaire écrite aux armées, ont été l'objet de critiques de la part des promoteurs des méthodes mathématiques de l'étude de la sécrétion rénale. Des travaux sont en cours actuellement pour poursuivre l'étude de ce problème du métabolisme de l'urée dans le

rein, problème infiniment plus complexe qu'on ne pense ordinairement et non réductible à des formules simplistes.

IV. Histogenèse du tube urinaire, son fonctionnement pendant la vie embryonnaire *(97, 98, 99, 100, 101, 109, 110)*.

A. Histogenèse du tube urinaire de l'Homme. — On savait que le tube urinaire des Mammifères procède d'une double ébauche; la partie excrétrice provient d'un bourgeonnement par évagination du canal de Wolff; la partie sécrétante est formée par organisation sur place d'un mésenchyme néphrogène qui entoure les ramifications wolffiennes. J'ai suivi le développement de la structure cytologique de cette partie sécrétrice et pu me rendre compte du mécanisme de la cytogenèse des divers segments. J'ai réalisé ces recherches chez l'homme, grâce à un matériel excellent au point de vue cytologique que j'ai eu la bonne fortune de pouvoir me procurer.

Le glomérule, résultat de l'invagination en doigt de gant de l'extrémité borgne du tube urinaire embryonnaire, possède pendant presque toute la vie fœtale un épithélium viscéral à hautes cellules prismatiques. Ce n'est qu'au moment de la naissance, ou même quelques temps après, que l'épithélium prend un caractère aplati caractéristique. J'ai vu qu'à son origine l'épithélium glomérulaire peut présenter pendant un certain temps des dispositifs sécrétoires manifestes *(99, 101, 110)*.

Le segment à bordure striée est d'abord un tube à revêtement du type plasmodial avec mitochondries filamenteuses. Un dispositif cuticulaire non strié apparaît très tôt : en même temps, les mitochondries se multiplient, puis se résolvent en granulations; les grains qui résultent de ce processus grossissent et finissent par bourrer complètement la cellule; nous avons pensé que ces grains, très caractéristiques par leur taille, leur quantité, leurs réactions histochimiques, sont les représentants morphologiques d'une fonction spéciale d'accumulation au niveau de ce segment pendant la vie embryonnaire. Un peu avant la naissance chez l'Homme, dans les premiers jours de la vie extra-utérine chez certains animaux (Rongeurs), ces grains disparaissent par suite d'une véritable dissolution : la cellule diminue de volume; la cuticule devient striée. En même temps, à partir de quelques mitochondries non transformées en grains d'accumulation et restées en quelque sorte à l'état quiescent, se développent des filaments mitochondriaux qui se multiplient et donnent les bâtonnets caractéristiques. Ce segment a atteint ainsi sa structure définitive.

Le segment grêle ne prend son développement que très tardivement, un peu avant ou un peu après la naissance, suivant les espèces. L'épithélium s'aplatit en même temps que celui du glomérule. Segment grêle et glomérule subissent ce développement tardif d'une manière à peu près simultanée. J'ai cru pouvoir penser qu'à ce développement parallèle doit être reliée la notion physiologique d'une certaine dépendance fonctionnelle entre ces formations : il y a entre ces deux phénomènes autre chose qu'une coïncidence chronologique.

Dans le développement de la disposition topographique si caractéristique de l'anse de Henle, j'ai montré qu'on peut faire intervenir un certain nombre de facteurs morphogénétiques.

J'ai constaté que le segment à bâtonnets sans brosse (segment de Schweigger-Seidel) se différencie très tôt : les mitochondries du tube embryonnaire se transforment directement par un processus simple en bâtonnets. Il n'y a jamais formation de grains d'accumulation comme dans le segment à bordure striée. La structure définitive est acquise rapidement. Cette partie du tube urinaire possède chez l'embryon la structure qu'elle aura chez l'adulte.

Le segment excréteur, d'origine wolfienne, présente toujours des cellules nettement délimitées avec des mitochondries qui, peu à peu, diminuent beaucoup et disparaissent à peu près totalement.

En résumé, mes constatations histologiques montrent le caractère tout à fait spécial du fonctionnement du tube urinaire pendant la vie embryonnaire. Histophysiologiquement, il faut signaler : le caractère particulier du glomérule, avec son épithélium viscéral élevé; l'existence de phénomènes d'accumulation au niveau du segment à bordure striée; l'absence de segment grêle, à épithélium cytologiquement favorable aux processus d'absorption; la présence d'un segment à bâtonnets, sans brosse, à peu près identique à celui de l'adulte. J'ai pensé que ces faits morphologiques devaient être mis en regard des données physiologiques et chimiques — très incomplètes du reste — que l'on possède sur la sécrétion urinaire chez l'embryon et qui indiquent l'allure spéciale de cette fonction à cette période de la vie.

B. Histophysiologie du rein a la naissance. — Au moment de la naissance, le passage du rein, du type de fonctionnement embryonnaire que je viens de décrire, au type définitif, est caractérisé par une série de processus histophysiologiques du plus haut intérêt. Ceux-ci étaient complètement inconnus. J'ai pu en saisir le dispositif et le mécanisme.

Le passage à la vie aérienne est accompagné d'une liquidation des grains du segment à cuticule striée, liquidation dont j'ai pu facilement saisir le mécanisme, grâce aux colorations vitales. Cette dissolution correspond au fait, bien connu, mais non expliqué jusqu'ici, d'une décharge d'urates à la naissance, accompagnée souvent de dépôts concrétés dans les dernières voies urinaires *(101)*.

J'ai souvent constaté que cette mise en train de la sécrétion urinaire définitive est accompagnée de phénomènes de dégénérescence de certains tubes. L'albuminurie des nouveau-nés est liée sans doute à ce processus.

Il y a des analogies très grandes entre le mécanisme du fonctionnement du rein au moment de la naissance d'une part, et au moment du réveil chez les animaux hibernants d'autre part. J'ai en effet montré qu'on peut, histologiquement, établir certains rapprochements entre le fonctionnement du tube urinaire du fœtus et celui des animaux hibernants pendant leur sommeil annuel : ils semblent dominés tous deux par des phénomènes d'accumulation. Comme conséquence de ces processus, au moment

de la naissance dans un cas, du réveil dans l'autre, on assiste à la dissolution des grains et à une décharge des corps puriques *(98, 100, 101, 109, 110)*.

V. Recherches sur l'histopathologie du tube urinaire.

Au cours de mes recherches sur l'histologie du tube urinaire, j'ai été amené à plusieurs reprises à étudier de près certains mécanismes pathologiques de la fonction rénale. En biologie, il n'y a pas de barrières entre les phénomènes et souvent la compréhension d'un processus normal s'éclaire par l'observation d'un fait pathologique.

Ces travaux d'histopathologie rénale ne sont pas de simples observations anatomo-pathologiques; ils se rapportent à des expériences étendues et répétées, dans lesquelles la marche des modifications cellulaires a été suivie d'une manière régulière et sériée.

A. Action de certains poisons sur le tube urinaire. Etudes de cytologie pathologique expérimentale. — a) *Sels de mercure.* — Le mercure est par excellence le poison du rein. Une étude cytologique de reins de Rats sacrifiés en série à des intervalles variables après une injection mortelle de sublimé a permis à Mouriquand et à moi de mettre en évidence certains points du mécanisme d'action du poison, en particulier au niveau du segment à bordure striée, le glomérule restant peu touché. Les bâtonnets sont les premiers éléments qui apparaissent lésés dans la cellule : transformation granuleuse précoce, puis changement de chromaticité. Les noyaux semblent altérés plus tardivement : la bordure en brosse est relativement moins vulnérable. En fin de compte, la cellule subit toute entière la nécrose de coagulation. Nous avons pu saisir sur le fait certains points du mode de formation des cylindres *(30)*. (Voir p. 40.)

b) *Phloridzine.* — Ce corps, en même temps qu'il détermine un diabète rénal bien connu, occasionne au niveau des tubes urinaires des modifications histologiques curieuses au sujet desquelles j'ai, avec mon élève Garnier, apporté quelques précisions. Les bâtonnets deviennent granuleux : mais, loin de changer de chromaticité, c'est le protoplasme tout entier qui prend leurs réactions histochimiques; la cellule dans son ensemble devient d'aspect vitreux et homogène. Ces lésions ne sont pas tubulaires, mais en foyers circonscrits *(36)*.

B. Action sur le tube urinaire de l'ablation ou de l'anémie artérielle du foie. — a) *Anémie artérielle du foie.* — M. Doyon a démontré que la ligature du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure pratiquée chez le Chien, auquel on vient de faire subir l'extirpation de l'intestin, détermine constamment et en quelques heures des crises tétaniformes. Dans ces conditions, on peut observer des lésions rénales graves, ne frappant pas tous les tubes urinaires au même degré; il semble bien, par contre, que dans chaque tube les lésions soient de même intensité dans tous les points. Les altérations sont localisées au segment à bordure striée (nécrose de coagulation). Les autres segments du tube urinaire et les glomérules paraissent peu altérés. Ces lésions rénales

dépendent de l'anémie artérielle du foie; on ne les constate pas après la seule ablation de l'intestin *(38)*.

b) *Ablation du foie.* — Chez la Grenouille, l'ablation complète du foie est possible grâce à l'existence d'une voie veineuse anastomotique porto-cave normale. Les animaux opérés survivent plusieurs jours. Nous avons constaté et suivi l'évolution, au niveau du segment à bordure striée, de phénomènes histologiques d'accumulation dont le détail et l'importance histophysiologique ont été exposés page 31 *(39, 40, 63)*.

C. Phénomènes histologiques de l'autolyse du rein. — Les modifications observées sur une pièce d'autopsie relèvent de trois causes : *altérations pathologiques*, l'inconnue cherchée; *altérations d'ordre technique* (éliminées par l'emploi convergent de plusieurs méthodes); *altérations cadavériques ou autolytiques*, dont il importe de connaître la valeur. Avec mon élève Garnier, j'ai entrepris l'étude de ce point en ce qui concerne le rein des Mammifères. A côté de certains faits ayant un intérêt cytologique (cf. p. 9), ces recherches nous ont montré la précocité extrême des altérations d'ordre autolytique; mais celles-ci, vite réalisées, demeurent assez longtemps au même état *(28)*.

Ces altérations sont particulièrement accentuées au niveau du segment à bordure en brosse. Vingt à trente minutes après la mort, les bâtonnets d'Heidenhain commencent à devenir granuleux. Au bout d'une heure, ils sont remplacés par de gros grains répandus dans toute la cellule; ces gros grains, issus des bâtonnets, sont eux, très résistants et ne subissent plus de modifications morphologiques sensibles.

Contrairement à l'opinion alors régnante, nous avons montré la résistance de la bordure en brosse aux altérations cadavériques. Cette notion a depuis été confirmée et est devenue courante.

D. Action des solutions de NaCl de concentrations variables sur le rein. — En dehors d'un intérêt d'ordre technique (cf. p. 17), ces recherches ont visé deux buts histologiques précis. — A. On avait pu prétendre (Schmitter) que certains détails structuraux de la cellule rénale relevaient de causes « osmotiques » : la bordure en brosse et certaines vacuoles en particulier. L'expérience m'a montré que cette opinion est erronée. B. Certains pathologistes attribuaient une grande importance aux facteurs d'ordre osmotique dans la détermination des altérations rénales *in vivo*. En réalité, ces facteurs n'interviennent que lorsque leur degré est très grand. Dans les conditions habituelles, ils sont dominés par l'action toxique propre du chlorure de sodium sur l'épithélium rénal *(41)*.

La notion, un moment admise, de l'osmonocivité pour le rein, ne correspond qu'à une vue de l'esprit sans aucune base réelle. Elle ne peut en aucune façon intervenir en pathogénie rénale.

E. Sur un pseudo-parasite du tube urinaire. — Giglio Tos a décrit dans le rein de certains Surmulots des formations intranucléaires rapportées par lui à un parasite strictement nucléaire, le *Karyamœba renis*, nov. sp. La nature parasitaire de cette

formation est plus que douteuse; une étude attentive doit la faire plutôt considérer comme une modification nucléolaire *(37)*.

F. Origine histologique de certains cylindres urinaires. — On considère habituellement un cylindre urinaire comme une formation née tout d'une pièce en un point donné du tube urinaire. En réalité, l'étude cytologique de reins expérimentalement altérés nous a montré, à Mouriquand et à moi, que, dans beaucoup de cylindres, on doit envisager deux parties : *a)* Une partie centrale, sorte d'*axe*, résultant de la transsudation ou de l'effraction au dehors d'une partie du contenu de la cellule, avec transformations autolytiques ultérieures qui donnent à ces substances protoplasmiques un aspect granuleux (cylindres granuleux). Cet axe est visqueux et peut se déplacer dans la lumière du tube urinaire. *b)* Des *éléments surajoutés*, qui sont le plus souvent des cellules épithéliales des segments collecteurs et qui viennent s'agglutiner à l'axe central granuleux. On ne rencontre jamais de cylindres à cellules provenant du *tubulus contortus*.

La même conception s'applique aux cylindres à axe hyalins; le lieu de formation seul est différent. Nous n'avons jamais rencontré de cylindres hyalins dans les segments à bordure striée; ils se forment seulement à partir des segments grêles ou en aval, jamais en amont.

III. FOIE ET VOIES BILIAIRES

1. CELLULE HÉPATIQUE

I. Structure normale de la cellule hépatique. Ses attitudes fonctionnelles.

J'ai consacré quelques recherches à l'étude de la cytologie de la cellule hépatique et aux modifications de sa structure au cours de son fonctionnement.

A. La cellule hépatique de la Grenouille. Son comportement pendant la digestion *(51)*. — On a depuis longtemps essayé de déterminer les modifications structurales de la cellule hépatique liées à la digestion. L'application de méthodes et de procédés techniques nouveaux à ce très ancien problème pouvait donner des résultats intéressants. Dans ces recherches, je me suis particulièrement attaché à suivre les modifications des formations mitochondriales. Des travaux antérieurs avaient, on le sait, montré l'importance des formations granulaires et filamenteuses dans la genèse des enclaves adipeuses et glycogéniques.

Chez des Grenouilles à jeun depuis plusieurs mois, les cellules hépatiques sont des éléments volumineux, polyédriques, à un ou deux noyaux, à protoplasma troué de grandes vacuoles renfermant un contenu clair. Dans les travées de ce protoplasma situées entre les vacuoles, on peut déceler un riche dispositif de filaments mitochondriaux fréquemment groupés en amas serrés.

J'ai suivi les modifications de cet élément à des périodes successives de la digestion de jaunes d'œufs portés directement dans l'estomac de l'animal et pu ainsi constater, entre autres modifications, l'apparition dans la cellule hépatique d'éléments nouveaux, des grains sidérophiles souvent anguleux, tous localisés autour du conduit biliaire (pôle biliaire). La polarité de l'élément devient très nette à ce moment.

L'apparition de ces grains semble bien liée à la sécrétion biliaire, mais le mécanisme intime de leur formation est difficile à saisir. Il semble plausible d'admettre qu'ils dérivent des mitochondries. Celles-ci pourraient donc subir des évolutions diverses vers les enclaves graisseuses (Altmann), glycogéniques (Arnold), ou vers ces formations spéciales.

B. La cellule hépatique des Mammifères *(52, 53, 57, 91, 92, 93, 96)*. — J'ai retrouvé dans la cellule hépatique des Mammifères (chien), les mêmes formations mitochondriales, sous forme de courts bâtonnets situés dans les travées du spongioplasma séparant les grandes vacuoles d'hyaloplasma dont est trouée la cellule. Ce sont ces bâtonnets mitochondriaux, ou des formes d'altération de ceux-ci, qui ont été signalés avant moi par beaucoup d'auteurs.

J'ai pu constater que la forme primitive normale de ces formations chez le Chien est le bâtonnet; pendant certains états fonctionnels et au début de l'autolyse, ces bâtonnets se transforment en grains (granula de Altmann); cette transformation ne se fait pas par égrènement simple, mais par rétraction sur lui-même du bâtonnet mitochondrial.

J'ai signalé que, dans la cellule hépatique, il existe des attitudes fonctionnelles assez caractérisées (cf. p. 8).

II. Travaux d'histologie expérimentale sur le foie.

Ces recherches histologiques ont été déterminées par les travaux physiologiques auxquels M. Doyon a bien voulu m'associer.

Ils ont eu pour but d'essayer de déterminer l'origine histologique de certaines substances protéiques d'une haute importance biologique élaborées par le foie : le fibrinogène et la nucléoprotéide hépatique anticoagulante. Si le problème cherché n'a pas pu être élucidé complètement, ces travaux nous ont cependant permis de signaler un certain nombre de points histologiques intéressants.

Dans toutes ces recherches, nous nous sommes efforcé de suivre la technique suivante, qui permet de réaliser des expériences en quelque sorte schématiques. Sur l'animal, avant toute intervention ou action expérimentale, nous prélevions par biopsie, après laparotomie, un fragment de foie témoin ; ensuite, au cours de l'expérience, ces biopsies étaient répétées un certain nombre de fois. Sur ces échantillons sériés, prélevés ainsi sur le même animal, il nous a été possible de suivre la marche régulière des modifications cellulaires.

Les points suivants ont été étudiés.

A. Résultats histologiques des intoxications massives *(50, 53)*. — M. Doyon a montré qu'il existe un rapport étroit entre l'état du foie et la teneur du sang en fibrine. Par exemple, chez un Chien, l'injection intraveineuse d'acide arsénieux détermine une baisse notable de la fibrine (3 gr. 5 avant l'injection, 2 gr. 4 au moment de la mort, survenue une heure vingt après). L'étude histologique du foie dans ces conditions expérimentales nous a permis de déterminer la marche des lésions cellulaires, marche parallèle à la baisse de la fibrine. Les altérations, principalement centrobulaires, sont surtout cytoplasmiques (dégénérescence vitreuse caractéristique, peu de modifications nucléaires) *(50)*.

On peut observer dans ces cas d'importants modifications des mitochondries : transformation en grains acidophiles ou diffusion de la substance mitochondriale (cf. p. 9).

B. Action du chloroforme *(46)*. — L'action du chloroforme sur le foie est très anciennement connue. Nous avons pu apporter quelques précisions sur le mode d'action du toxique absorbé par inhalation, dans les conditions habituelles d'une anesthésie prolongée. Les modifications des cellules hépatiques ont été étudiées sur des fragments d'organes prélevés avant (pièce témoin), immédiatement après et quelques heures après la fin d'une anesthésie prolongée.

Les altérations prédominent au centre du lobule; elles sont localisées à certaines cellules seulement qui subissent la nécrose de coagulation. Ces phénomènes de nécrose parcellaire se poursuivent quelque temps après la cessation de l'administration du toxique, pendant le rétablissement de l'animal. Rathery et Saison, Whipple et Hurwitz, ont, en autres, apporté depuis des faits confirmatifs de cette description aujourd'hui classique.

Intensité à part, ces altérations sont analogues à celles que l'on observe daus les cas d'absorption du chloroforme par le tube digestif *(47)*.

C. Action des très basses températures sur la cellule hépatique. — Nous avions constaté que, les congélations répétées à des températures très basses ont pour effet de permettre l'extraction du foie d'une nucléo protéide anticoagulante (antithrombine). Nous avons essayé de rechercher la raison d'être histologique de ce fait. La congélation à — 60 degrés C. dans la neige carbonique suivie de décongélation amène au niveau de la cellule hépatique du Chien des modifications nucléaires intenses et, au contraire, à peu près pas de modifications des mitochondries. Les altérations que celles-ci peuvent présenter sont exactement les mêmes dans un fragment de foie non congelé mais conservé *in vitro* un même temps après la mort. La libération d'une nucléo-protéide anticoagulante coincide donc avec de profondes modifications nucléaires.

D. Effets de la ligature des artères hépatiques *(38)*. — Il se produit dans ces conditions des lésions rénales (cf. p. 39).

---

2. VOIES BILIAIRES

I. Voies biliaires intrahépatiques.

On distinguait classiquement trois catégories de canaux biliaires intrahépatiques, différents les uns des autres par leur situation anatomique ; les petits *canaux périlobulaires*, entourant le lobule hépatique d'un réseau ; les *conduits interlobulaires*, cheminant dans les espaces portes ; les *conduits biliaires* proprements dits, de 150 à 200 μ.

J'ai pu montrer par des recherches histologiques et histochimiques que cette division, admissible au point de vue anatomique, ne l'était pas au point de vue cytologique et histophysiologique. Le long des voies biliaires intrahépatiques des Mammifères se succèdent seulement deux segments, cytologiquement et fonctionnellement distincts.

a) Immédiatement après la travée de cellules hépatiques et le passage de Hering, vient un segment caractérisé par des cellules pavimenteuses ou cubiques et ne présentant aucun signe d'activité glandulaire appréciable ; pas de mitochondries, pas de variations nucléaires sécrétoires. Ces cellules peuvent cependant renfermer de la graisse ; mais celle-ci, en forme de gouttelettes volumineuses, ne présente aucun signe morphologique de mutations actives. Le segment revêtu d'un tel épithélium semble purement vecteur, analogue aux *segments intermédiaires* de la plupart des glandes. Il correspond au réseau des canaux périlobulaires et aux plus petits des canaux biliaires des espaces portes.

Il s'agit là d'un segment purement vecteur. L'absence de toute manifestation secrétoire en est la preuve. La présence de gouttelettes de corps gras ne peut être interprétée comme un caractère de sécrétion ou d'absorption. Du reste, dans les glandes salivaires, le pancréas, on rencontre dans le premier segment des voies excrétrices des granulations adipeuses analogues.

b) A ce segment fait suite une région des voies biliaires dont l'épithélium, unistratifié, est constitué par des *cellules du type intestinal absolument semblables aux cellules de la vésicule biliaire :* forme, disposition du plateau apical, chondriome, noyau sont identiques. Comme au niveau des cellules de la vésicule biliaire, on rencontre dane ces éléments de nombreuses formations adipeuses, connues depuis longtemps et que j'ai étudiées histochimiquement. Ce sont, d'abord de fines granulations à réactions d'acides gras sous le plateau strié, un peu plus bas de grosses gouttelettes de graisse neutre, enfin gouttelettes de graisse dans les espèces intercellulaires de la région basale de l'épithélium.

Cette étude histochimique m'a permis de me faire la conception suivante des phénomènes qui se déroulent. A travers le plateau strié passent par osmose des acides

gras (ou des savons); ceux-ci apparaissent à un moment sous la forme de granulations. (Peut-être se sont-ils fixés sur des mitochondries?)

Ces grains à réactions d'acides gras évoluent peu à peu, ils grossissent et deviennent des gouttelettes de graisse neutre : cytologiquement, il y a transformation d'une fine granulation en une gouttelette de graisse; chimiquement, il y a éthérification d'acides gras et formation d'éthers de la glycérine.

L'étude de coupes de tissu frais non fixé permet de reconnaître l'existence dans certains canaux de granulations biréfringentes restant lumineuses entre nicols croisés.

L'application des diverses méthodes histochimiques m'a permis de caractériser ces granulations biréfringentes comme constituées par des éthers de la cholestérine (biréfringence, formation de cristaux aciculés par la fixation au formol, fusibilité facile de ces cristaux qui donnent des gouttes non réfrigentes à chaud, mais donnant par refroidissement la croix de polarisation, etc.)

Ce sont donc là ces granulations de cholestérine dont on avait déjà signalé l'existence; mes recherches histochimiques me permettent d'affirmer nettement qu'elles sont constituées d'éthers de la cholestérine.

J'ai pu établir nettement un autre fait, dont la signification paraît importante. Ces granulations biréfringentes n'existent que dans les points de l'épithélium où il y a surcharge adipeuse. Il y a en effet des cellules qui offrent l'aspect observable au niveau de l'épithélium vésiculaire : fines granulations sous le plateau strié, grosses gouttelettes dans la région moyenne de la cellule; ces éléments ne présentent jamais de cholestérine. D'autres cellules sont au contraire bourrées de grosses gouttelettes de graisse; au lieu d'être localisées dans la région moyenne de la cellule, elles remontent jusque sous le plateau strié ; dans ces cellules seulement on rencontre des corps biréfringents.

En somme, pas de gouttelettes de graisse, (cas du Lapin et des Herbivores), jamais de corps biréfrigents; quantité faible ou normale de gouttelettes de graisse, pas de corps biréfringents ; beaucoup de graisse, présence de corps biréfringents. Jamais je n'ai trouvé cette règle en défaut.

Les voies biliaires intrahépatiques, tout comme les voies extrahépatiques (vésicule par exemple) sont des organes d'absorption de corps gras, spécialement des acides gras, si abondants dans la bile ; ceux-ci sont transformés en graisses neutres et subissent ultérieurement la même évolution que dans la cellule intestinale, c'est-à-dire sont ramenés à l'état d'acides gras ou de savons et passent dans les espaces intercellulaires et les voies interstitielles.

Il peut se former des éthers de la cholestérine dans ces cellules lorsqu'elles présentent une surcharge adipeuse ; ces éthers de la cholestérine, tout à fait comparables aux graisses neutres ou éthers de la glycérine, semblent se former aussi à partir des acides gras absorbés. La présence de ces granulations ne doit pas être interprétée comme la preuve d'une sécrétion de la cholestérine ; c'est un phénomène fort intéressant, mais en somme secondaire.

Il est possible que les cellules présentant ainsi une surcharge à la fois en graisse et en cholestérine soient destinées à mourir et à desquamer ou à se vider dans la

lumière ; ainsi pourraient se produire ces granulations biréfringentes, souvent peu fréquentes, que l'on rencontre dans la bile. C'est en somme, et jusqu'à un certain point, l'ancienne conception de *Naunyn* sur l'origine de la cholestérine et de la lithiase biliaire.

II. Vésicule biliaire.

Une des questions les plus débattues de la physiologie moderne est celle du mode de fonctionnement de la vésicule biliaire. Depuis très longtemps, on s'est rendu compte que cet organe est plus qu'un simple réservoir de bile ; il a une fonction propre. Mais est-ce là un réservoir-glande, comme la vésicule séminale, par exemple, c'est-à-dire un organe sécréteur? Ou bien la vésicule, embryologiquement dérivée de l'intestin, possède-t-elle ce caractère de la *race* intestinale, le pouvoir d'absorption? Cette question est d'un haut intérêt non seulement physiologique, mais aussi pathologique, puisqu'elle est à la base même de la pathogénie de la lithiase biliaire. A la recherche de sa solution, j'ai consacré un certain nombre de travaux d'ordre cytologique et histochimique.

A. Les mitochonories de la cellule vésiculaire. — Certains histologistes avaient signalé l'analogie structurale très grande qui existe entre la cellule de revêtement de la vésicule biliaire et la cellule intestinale ; en particulier, ces deux éléments présentent un plateau strié. J'ai montré que d'autres données cytologiques, en particulier celles qui concernent les mitochondries, renforcent cette analogie et permettent d'intéressantes conclusions physiologiques.

La forme type de la mitochondrie vésiculaire est le filament.

L'ensemble des mitochondries (ou chondriome) n'offre pas le même aspect dans toutes les cellules, bien qu'il soit composé partout des mêmes éléments. On peut en décrire trois types :

1° Dans beaucoup de cellules, le chondriome forme sous le plateau strié un amas serré, composé de chondriocontes relativement épais, tous assez sensiblement parallèles les uns aux autres et au grand axe de la cellule. Cet amas occupe le quart apical de l'élément, mais n'atteint pas exactement le plateau strié ; il en reste séparé par une zone mince absolument dépourvue de mitochondries. Du côté de la base, le paquet de chondriocontes va en s'effilochant en quelque sorte. Au-dessus et autour du noyau, il est constitué par des filaments, plus grêles que les précédents, logés entre les grains de graisse qui apparaissent sur les coupes comme autant de vacuoles. Des chondriosomes sont appliqués immédiatement contre le noyau, affectant ainsi avec lui des rapports étroits.

Enfin, tout à fait à la base de la cellule, se trouve un amas de fins chondriocontes disposés aussi plus ou moins parallèlement les uns aux autres en formant une sorte de paquet qui s'effiloche graduellement dans la direction du noyau.

2° D'autres cellules très allongées, comme écrasées entre les cellules voisines (les

Stifzellen des Allemands), possèdent un chondriome très net, qui apparaît au premier abord comme beaucoup plus dense et plus serré. Cet aspect relève de plusieurs facteurs, dont le principal paraît être l'absence de toute granulation adipeuse dans ces cellules qui ainsi apparaissent comme comprimées.

La constatation d'un chondriome dans ces éléments restés jusqu'ici assez énigmatiques permet de repousser la conception qui fait de ces formes histologiques des cellules dégénérées, en voie de disparition. Il s'agit là d'un mode particulier de l'activité cellulaire.

3° Enfin, type inverse du précédent, il y a des cellules remplies de gros grains de graisse, à l'aspect vacuolaire; dans ces éléments, les chondriosomes sont espacés; l'ensemble du chondriome apparaît comme peu serré et diminué. Sans exclure évidemment d'une façon formelle la possibilité d'une diminution en valeur absolue de la quantité et du diamètre des chondriocontes, il est net que cette diminution est surtout relative et est liée au caractère vacuolaire de la cellule. Il se passe ici un phénomène inverse de celui signalé au niveau des cellules du type précédent.

Ces trois variétés de cellules sont reliées entre elles par tous les intermédiaires; elles ne se rencontrent pas isolément et successivement dans l'épithélium, mais bien groupées par plages : ce qui est en rapport avec une alternance fonctionnelle entre les différentes aires épithéliales.

On voit qu'il y a analogie complète entre le chondriome de la cellule vésiculaire et celui de la cellule intestinale. Nous savons aujourd'hui la haute signification physiologique du chondriome. Nous connaissons l'adaptation étroite de cet organite cellulaire à la fonction sécrétoire de l'élément auquel il appartient. Il est donc logique d'admettre qu'à une telle analogie de forme doit correspondre une analogie de fonctions et que le rôle de la cellule vésiculaire est très analogue à celui de la cellule intestinale à plateau strié. Dans l'une comme dans l'autre s'exerce une fonction d'absorption.

B. Formations lipoïdes de la cellule vésiculaire. — On sait depuis longtemps que les cellules épithéliales vésiculaires renferment des granulations de graisse. J'ai étudié histochimiquement les mutations de ces éléments adipeux.

a) Immédiatement au-dessous du plateau strié, existe une zone claire, libre de toute granulation visible. Un peu au-dessous, des granulations de graisse apparaissent. Elles sont d'abord d'une extrême petitesse, puis augmentent peu à peu de volume en diminuant de nombre. A la hauteur de son plan médian, au niveau du pôle supérieur du noyau, la cellule est bourrée de granulations volumineuses. Si on descend un peu plus bas, vers le pôle basal de la cellule, il est facile de constater que les granulations cessent brusquement d'exister à un certain niveau qui correspond à peu près et assez généralement à l'union des trois cinquièmes apicaux avec les deux cinquièmes basaux. Plus bas encore, dans la région d'insertion de la cellule, ces granulations réapparaissent de nouveau, extrêmement petites d'abord, puis de plus en plus grosses. Mais, fait fondamental, ces granulations de graisse ne sont plus situées dans la cellule, mais *dans les espaces intercellulaires*, exactement comme cela se passe au niveau de la cellule intestinale.

C'est là un fait qui milite expressément en faveur de l'existence de phénomènes d'absorption de graisses au niveau de l'épithélium vésiculaire. Il est en effet difficile de concilier ces images histologiques, observables sur le vivant, avec une sécrétion de corps gras par les cellules de cet épithélium. Celui-ci a non seulement des caractères morphologiques, mais aussi une fonctionnalité de type intestinal.

b) Par application à l'épithélium de la vésicule biliaire des méthodes histochimiques que l'on possède actuellement pour la détermination des lipoïdes dans les cellules, je suis arrivé aux résultats et aux conclusions suivants :

1° Les petits grains apicaux renferment des acides gras de la série saturée qui leur donnent une partie de leurs réactions. On ne peut dire si ces acides gras y sont libres, adsorbés au niveau de formations albuminoïdes ou bien s'ils entrent dans des combinaisons du groupe des phosphatides.

2° Les gros grains médians sont certainement constitués par des graisses neutres. Les petits grains médians, comme les grains apicaux, donnent les réactions des acides gras ou des phosphatides.

3° Les grains intercellulaires juxtabasaux sont constitués essentiellement de graisses neutres ; mais ils présentent aussi faiblement certaines réactions des acides gras libres.

Ces faits histochimiques, rapprochés des données de la cytologie, permettent de penser qu'il se passe au niveau de la cellule de la vésicule biliaire des phénomènes fort complexes, dont l'allure générale est la suivante : des grains extrêmement petits se forment dans le gel protoplasmique sous le plateau strié ; ils renferment alors surtout des acides gras de la série saturée libres, absorbés ou combinés à l'état de phosphatides. Puis ces grains évoluent; ils semblent subir une élaboration en gagnant la région centrale de la cellule ; certains d'entre eux se transforment en gouttelettes de graisse neutre; les autres, peu nombreux du reste, demeurent dans le même état qu'au niveau de la région apicale de la cellule. Puis ces grains semblent disparaître ; on ne les saisit plus. Plus bas, entre les plans côtés basaux des cellules, on trouve d'autres grains, constitués surtout par des graisses neutres, avec quelques traces de réaction d'acide gras.

Telle est la marche de l'évolution de ces grains de substance grasse, depuis leur apparition sous le plateau strié jusqu'à leur excrétion dans les espaces intracellulaires, entre les plans côtés basaux des cellules.

c) Mes recherches permettent quelques conclusions concernant la question de la sécrétion de cholestérine par la vésicule biliaire. Chez le Chien, les cellules ne renferment aucun grain présentant les réactions de la cholestérine ou de ses éthers. En particulier, on ne peut y révéler aucune granulation biréfringente. La cholestérine est cependant présente dans la cellule. Si on applique à l'épithélium de la vésicule le réactif proposé par Golodetz pour la mise en évidence de la cholestérine au niveau de la peau, on constate que la région basale de la cellule prend une teinte brune ; la cellule renfermerait donc de la cholestérine ou de l'oxycholestérine à l'état diffus et précisément dans la région où ne se rencontre aucune granulation graisseuse. Cette situation

de la cholestérine dans le corps cellulaire n'est pas en faveur de l'hypothèse de sa sécrétion par celui-ci. Comme l'ont soutenu Aschoff, Chauffard, Guy Laroche et Flandin, *il n'y a pas ici sécrétion de cholestérine*. La cholestérine de la bile vésiculaire est absorbée et non pas sécrétée par l'épithélium de la vésicule biliaire.

La résorption des corps gras ne paraît pas constituer une fonction *continue* de la cellule vésiculaire Il semble exister des *phases* dans l'activité résorbante de l'élément épithélial. Dans certaines cellules, les granulations graisseuses sont à leur maximum ; l'élément en est bourré, tout en présentant les diverses zones de répartition que nous venons d'énumérer. Au contraire de celles-là, d'autres cellules montreront très peu de granulations graisseuses. J'ai pu constater que les variations de la teneur en graisse pouvaient être d'un autre ordre; dans certains éléments, les granulations supranucléaires, apicales et intracellulaires sont abondantes, tandis que les granulations infranucléaires, basales et extracellulaires sont très peu développées, quoique présentes toujours; au niveau d'autres cellules, la quantité des granulations apparaît à peu près identique dans les régions apicales et basales. Il ne nous est pas possible de définir plus avant et de donner en une série complète la filiation de ces stades fonctionnels, mais il est absolument indiscutable qu'il existe des phases fonctionnelles successives dans ces phénomènes d'absorption.

La détection histochimique des corps gras permet de voir tout à fait nettement qu'au niveau de l'épithélium vésiculaire il n'y a pas alternance fonctionnelle de cellule à cellule, mais de plages cellulaires à plages cellulaires. Sur une coupe de muqueuse, on peut voir qu'en certaines régions toutes les cellules sont bourrées de granulations, et qu'au contraire, dans les régions voisines, les cellules sont pauvres en graisses. En parcourant la longueur de la préparation, on passe successivement, mais sans alternance régulière cependant, par des zones d'épithélium à divers stades fonctionnels. Il est vraisemblable de rattacher l'existence de telles zones à des phénomènes circulatoires, dans chaque aire, la circulation présentant une certaine indépendance par rapport à celle des aires voisines.

d) Tous ces résultats sont tirés de l'étude de la vésicule biliaire du Chien, la nécessité d'examens à l'état vivant rendant impossible cette étude chez l'Homme.

Avec Paul Santy, j'ai eu la possibilité d'examiner des fragments de paroi vésiculaire prélevés au cours d'intervention chirurgicale chez l'Homme. De ces recherches, il résulte que la cellule épithéliale de la vésicule biliaire de l'Homme a une très grande ressemblance de structure, poussée presque à l'identité, avec la cellule intestinale : c'est une cellule absorbante ; et que cette cellule, chez l'Homme, semble fonctionner comme chez le Chien.

Les résultats expérimentaux obtenus avec le Chien peuvent donc être appliqués à l'espèce humaine avec une marge de vraisemblance très grande. En particulier, le fonctionnement histochimique de l'absorption des graisses peut-être transporté de l'Animal à l'Homme.

---

3. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LE FOIE

I. Recherches sur l'antithrombine hépatique.

Pendant mon passage au Laboratoire de Physiologie, j'ai été associé par M. Doyon à ses recherches sur les nucléoprotéides anticoagulantes du foie (antithrombine hépatique).

On savait que la peptone, inactive *in vitro*, détermine l'incoagulabilité du sang, lorsqu'elle est injectée dans les veines. Delezenne a trouvé que la peptone agit par l'intermédiaire du foie ; elle détermine, par cet organe, la production d'une substance anticoagulante, *l'antithrombine hépatique*. M. Doyon a montré que d'autres substances que la peptone pouvaient faire produire de l'antithrombine par le foie : atropine, bile, eau distillée même, injectés par la veine porte ou le canal cholédoque, et que la production d'antithrombine était indépendante de la vitalité du foie.

Nous avons pu, par une série de recherches, déterminer la *nature chimique*, les *conditions de production*, *l'origine histologique* et la *signification générale* de l'antithrombine hépatique.

A. Nature chimique. — Nous avons pu isoler et caractériser l'antithrombine de peptone comme une nucléoprotéide *(67, 68, 69)*.

L'antithrombine produite sous l'influence de l'atropine est une nucléoprotéide identique *(79)*.

L'activité anticoagulante de cette substance est variable suivant les espèces : au maximum chez le Chat, le Chien, elle est très réduite chez le Lapin, qui, précisement, est à peu près totalement réfractaire à l'action de la peptone *(76, 77, 78)*. Une antithrombine analogue a pu être extraite du foie des Oiseaux *(82)*.

D'autres substances anticoagulantes typiques, par exemple l'extrait de tête de Sangsue (hirudine), sont des nucléoprotéides très voisines de l'antithrombine hépatique *(74, 80)*.

B. Conditions de production. — Le foie est essentiellement l'organe producteur d'antithrombine. Elle préexiste dans cet organe ; on peut l'extraire, en dehors de toute intervention de sang et de peptone, par exemple par circulation d'une solution alcaline faible dans un foie excisé et préalablement lavé *(68, 71, 73)*.

L'antithrombine peut être extraite directement du foie broyé par une solution physiologique *(75)*. Cette extraction d'antithrombine est absolument indépendante de tout phénomène d'autolyse, elle peut être opérée sur des foies portés à 120 degrés immédiatement après l'excision *(82)*.

C. Origine histologique. — La production de l'antithrombine est en rapport avec des modifications nucléaires de la cellule hépatique. Une série de congélations à très basses températures (— 60 degrés C.) permet l'extraction immédiate du foie par l'eau salée d'une grande quantité d'antithrombine *(75, 81)*. Ce fait est lié aux modifications histologiques très importantes, amenées au niveau des noyaux de la cellule hépatique sous l'influence de la congélation (cf. p. 43).

D. Signification générale. — Par digestion pancréatique, par autolyse, on peut obtenir, à partir de divers organes (foie, rate, etc.), une substance anticoagulante phosphorée qui a les propriétés de l'antithrombine hépatique *(83, 95)*.

Nous avons pensé que, comme le fibrinogène, le glycogène, etc., la nucléoprotéide anticoagulante est une substance que l'on peut rencontrer dans beaucoup d'organes, peut-être dans tous. Seulement *le foie en contient une réserve facilement mobilisable.* Seule, l'antithrombine hépatique paraît pouvoir passer facilement dans le sang sous certaines influences, par exemple expérimentalement sous l'influence de la peptone et de l'atropine *(83)*.

II. Etudes sur l'urobiline et les pigments des selles.

J'ai été associé par A. Morel à des recherches sur l'urobiline.

Après avoir indiqué un procédé clinique très sensible et très précis de recherche de l'urobiline dans les liquides organiques *(84)*, nous avons étudié les moyens de caractériser d'une façon précise les pigments d'origine biliaire des selles (stercobiline, urobiline, bilirubine, biliverdine).

En appliquant, avec M. Weill, cette méthode aux excreta de nouveau-nés, nous avons pu montrer le rigoureux parallélisme qui existe entre l'apparition de l'urobiline dans l'urine et la présence de stercobiline dans les fèces. L'urobilinurie urinaire est liée à la présence de la stercobiline intestinale *(85)*,

III. Action comparée des composés arsenicaux et mercuriels sur divers organes *(105, 106, 107)*.

Avec Morel et Mouriquand, j'ai entrepris, chez divers animaux, l'étude expérimentale de l'action des composés arsenio-organiques et mercuriels sur divers organes, au triple point de vue des modifications histologiques, de la localisation chimique quantitative et des données de la thérapeutique. Nous avons pu apporter quelques précisions sur ce fait, déjà connu, que les composés arsenio-organiques agissent, chimiquement et histologiquement, plus sur le foie que sur le rein, à l'inverse des composés mercuriels, plus néphrotropes qu'hépatropes. Cette conclusion se vérifie tant avec des doses toxiques *(106)* qu'avec des doses thérapeutiques *(107)*.

IV. BIOLOGIE DES PLAIES
ET DU TISSU DE BOURGEONNEMENT

LES PLAIES DE GUERRE.

PROCESSUS HISTOPATHOLOGIQUES FONDAMENTAUX
BASES BIOLOGIQUES DE LEUR RÉPARATION PAR SUTURE

Grâce à l'appui de l'Institut Pasteur de Paris, il m'a été permis de pouvoir organiser, dès le début de 1915, dans l'ambulance de la 25ᵉ Division d'infanterie que je dirigeais, un laboratoire rudimentaire que j'ai adapté, dès le début, aux recherches chirurgicales. J'ai pu poursuivre ultérieurement celles-ci dans les divers laboratoires de campagne que j'ai eu à diriger.

J'ai donné une vue d'ensemble des grands processus biologiques, qui commandent l'évolution physiologique, les transformations cliniques et par conséquent la therapeutique de la plaie de guerre, dans un volume de 192 pages de la Collection Horizon *(Evolution de la plaie de guerre) (162)*. Voici le plan de ce travail :

I. *Les premiers stades de la plaie.* — II. *La mise au net de la plaie.* — III. *Les germes de la plaie.* — IV. *Le comblement et la fermeture de la plaie.* — V. *La cicatrice et son évolution.* — VI. *Le processus gangréneux.* — VII. *Leucocytes et pus.* — VIII. *Les phénomènes d'enkystement.* — IX. *Le microbisme latent.* — X. *La suture des plaies de guerre. Ses bases biologiques.* — XI. *Les méthodes de laboratoire dans l'examen des plaies.*

Une traduction espagnole de ce livre a été éditée par P. Salvat, à Barcelone.

I. Les premiers stades des plaies *(128, 133)*.

Travaillant, au début, dans une ambulance de première ligne, j'ai eu toutes facilités pour pouvoir étudier les processus biologiques qui se déroulent dans une

plaie de guerre, depuis le moment même du traumatisme jusqu'à la vingt-quatrième ou quarante-huitième heure.

En collaboration avec A. Phelip, j'ai pu montrer les faits fondamentaux suivants.

Jusqu'à la sixième heure environ, au niveau même du point traumatisé, on ne constate aucun développement microbien; il y a, à ce point de vue, une phase de latence apparente. Vers la sixième heure, deux phénomènes commencent à se manifester à peu près, mais non strictement simultanés. D'abord, apparition de leucocytes, peu abondants et très altérés, ensuite, signes d'une multiplication des germes apportés dans la plaie, spécialement par les débris vestimentaires. Cette multiplication porte d'abord sur les formes en bâtonnets (anaérobies).

Ces faits, mis en évidence en mai 1915, permettaient une conclusion d'une haute importance au point de vue de l'organisation du Service de Santé : c'est qu'en pratique on dispose d'une certaine marge de temps — six heures environ — pour évacuer les blessés jusqu'à la formation sanitaire où sera réalisé le nettoyage du foyer.

J'ai eu, ultérieurement, la possibilité d'étudier de plus près les premiers stades des plaies. A Montdidier, auprès de Gaudier (de Lille), puis pendant la bataille de Verdun, j'ai pu compléter mes recherches du début de 1915.

Dans les cinq à six premières heures qui suivent le traumatisme, aucun phénomène macroscopiquement apparent ne semble intervenir au niveau de la blessure. En réalité, bien qu'invisibles aux yeux du chirurgien, des phénomènes importants se déroulent. On peut en retenir deux. Le premier consiste dans la nécrose des tissus privés de circulation. On sait que tout organe, tout tissu privé de circulation subit ce qu'on appelle l'*autolyse*, phénomène physiologique qui est l'origine de la manifestation histologique de la nécrose *post mortem* des tissus. Histologiquement, dès les premières heures, on peut saisir des signes de cette nécrose. Mais macroscopiquement elle n'apparaît pas encore. Le second phénomène est constitué par l'arrivée des leucocytes sortis par diapédèse des vaisseaux dans la région située à la limite des tissus dévitalisés et des tissus sains. C'est dans cette zone, qui marquera plus tard la séparation « du mort et du vif », que se fait le premier afflux des leucocytes, la première manifestation inflammatoire. Les leucocytes gagnent peu à peu le centre de la blessure; mais, bien entendu, on ne constate cette arrivée initiale qu'à la périphérie de la zone à circulation interrompue. Au centre de la blessure, on ne pourra constater de leucocytes que lorsque ceux-ci auront eu le temps d'y arriver par mouvement amiboïde. Ceci dépendra, évidemment, de la masse des tissus morts à parcourir.

Le développement des germes et spores ne se fait pas immédiatement; pendant cinq à six heures environ, il ne se produit dans la blessure qu'une pullulation microbienne très faible et inappréciable à nos yeux, la plaie est à l'état quiescent au point de vue bactérien.

Un autre point mérite d'être retenu, c'est que l'afflux des leucocytes est antérieur à la pullulation microbienne initiale et, par conséquent, n'est pas déterminé par cette pullulation.

II. Les phénomènes de la détersion de la plaie. Protéolyse des tissus morts *(132, 141, 162, 171)*.

A. Rôle des tissus dévitalisés. — Dès le début de mes recherches, j'avais insisté sur le rôle considérable joué dans l'évolution d'une plaie par les tissus morts. Fin 1915, je terminais ainsi une note *(132)* que M. Dastre présentait à l'Académie des Sciences :

« Il nous semble que si les germes jouent, dans l'évolution d'une plaie, un rôle « certain, que nul ne prétend nier, ce rôle est loin d'être le plus important. L'élément « essentiel, qui commande la destinée d'une blessure, c'est la présence au niveau de la « plaie de débris mortifiés en voie de protéolyse. Ces matières protéiques en désagré« gation donnent naissance à des corps multiples, polypeptides, corps aminés, etc., « qui constituent des milieux de culture excellents pour les germes, et sont, par eux« même, des toxines puissantes. Que ces toxines résultent de l'autolyse aseptique des « tissus en voie de mortification ou de la protéolyse bactérienne, leur effet est iden« tique ; ils agissent d'abord localement, sur la plaie elle-même, provoquant une « diminution de résistance des tissus sains pouvant aller jusqu'à leur nécrose progres« sive et envahissante ; ils sont également absorbés et déterminent ces symptômes « d'intoxication quelquefois si marqués chez certains blessés ; bien souvent ceux-ci « sont plus des *intoxiqués* que des *infectés*.

J'ai constamment, dans mes recherches, retrouvé à la base des phénomènes qui se déroulent dans les plaies ce processus fondamental, à la vérité bien ancien, mais totalement méconnu, au début de la guerre, par nombre de chirurgiens et de bactériologistes.

B. La protéolyse. — Dans un travail d'ensemble sur *les Phénomènes de protéolyse dans les plaies de guerre (141)*, je suis, en particulier, revenu sur ces données qui peuvent essentiellement se résumer ainsi.

La liquéfaction de tissus mortifiés de la plaie est le résultat d'une digestion, d'une *protéolyse*, chimiquement identique à celle qui se ferait si on plaçait ces tissus morts dans un suc pancréatique artificiel. La liquéfaction des tissus morts, donc le nettoyage de la plaie, est gouvernée par les lois de la digestion des matières protéiques.

Le rôle essentiel dans la protéolyse des tissus morts est dévolu aux leucocytes polynucléaires neutrophiles, ceux-là même qui sont arrivés par diapédèse à la limite périphérique du massif des tissus morts. Les leucocytes, dans les plaies de guerre, apparaissent non seulement comme des agents phagocytaires, mais aussi comme de *véritables glandes unicellulaires à ferments digestifs*. Les polynucléaires sécrètent, ou libèrent en éclatant, des ferments protéolytiques ou *protéases* extrêmement actives qui digèrent et liquéfient les tissus morts.

Il est possible qu'à côté de ces très actifs ferments leucocytaires, d'autres diastases agissent, en particulier les ferments protéolytiques qui sont normalement renfermés

dans toutes les cellules et sont cause de la digestion autolytique des tissus abandonnés à eux-mêmes (ferments endocellulaires autolytiques). Mais le rôle de ces ferments endocellulaires est très réduit et très accessoire par comparaison avec celui des leucocytes polynucléaires sécréteurs de ferments protéolytiques.

La digestion protéolytique a pour résultat d'amener un broyage de la grosse molécule albuminoïde du protoplasma en molécules de plus en plus petites. On passe par les stades protéoses, peptones, polypeptides, acides aminés. Or, beaucoup de ces produits intermédiaires de la protéolyse sont par eux-mêmes des corps extrêmement toxiques. Les tissus du fond de la plaie, à vif, sont des points d'absorption facile de ces corps, spécialement du groupe des peptones. Ainsi se trouve réalisé un état d'intoxication protéosique latente qui joue un grand rôle pour l'état général du blessé. D'autre part, on sait aujourd'hui que les acides aminés, derniers termes du broyage des protéiques, peuvent par transformations chimiques simples (décarboxylation) donner naissance à des bases organiques d'une extrême toxicité. Enfin, les grosses molécules albuminoïdes constituent de mauvais milieux de culture pour la plupart des microbes ; elles sont broyées en molécules de peptones, les conditions changent. Les peptones et les produits de la digestion des albuminoïdes, donc les tissus en proteolyse, sont des milieux excellents pour la culture des microbes. *C'est en grande partie parce que le milieu de la plaie est favorable que les microbes sont si abondants.* Cette constatation est grosse de conséquences, puisque, pour atteindre la pullulation microbienne, le moyen le meilleur sera d'attaquer le milieu de culture réalisé par les tissus en mortification. Cette donnée capitale doit dominer toute la thérapeutique des plaies de guerre.

L'observation la plus élémentaire apprend que la protéolyse ne s'étend pas indéfiniment à la périphérie de la plaie, mais qu'elle se limite. Le mécanisme de cette limitation périphérique de la protéolyse est lié à la présence, dans la lymphe interstitielle de ces régions, d'antiferments (antitrypsine liée probablement à des lipoïdes). La limitation de l'extension de la mortification est fonction du maintien de la bonne vascularisation des tissus ; *les tissus bien vascularisés, bien normaux résistent aux sécrétions protéolytiques des polynucléaires.*

A la limite des tissus vivants se forme ce qu'on appelle le *sillon d'élimination.* La protéolyse y est à son maximum dans les tissus mortifiés, la liquéfaction des tissus morts très avancée ; c'est en ce point que se décolle la masse principale des tissus mortifiés.

C. Conséquences pratiques *(134, 162, 171).* — Ces faits n'ont pas qu'un intérêt théorique ; ils ont une grande importance pratique.

La période de nettoyage est essentiellement celle des complications gangréneuses et infectieuses. C'est la phase dangereuse par excellence de la vie de la plaie. Tous les efforts du chirurgien doivent tendre à limiter topographiquement, mais à accélérer dans le temps, les phénomènes de liquéfaction protéolytique. L'idéal serait de supprimer tout à fait celle-ci. On y arrive en réalisant l'enlèvement mécanique, par exérèse

chirurgicale, de tous les tissus privés de circulation et voués à la mortification. C'est ce qu'on appelle d'une façon pittoresque l'*épluchage* des plaies. Cette pratique, essentiellement logique, a pour but de faire rapidement, en quelques coups de ciseaux, une opération que la nature réalise, lentement et malaisément, au moyen des ferments digestifs des leucocytes. Un tel *épluchage* chirurgical, bien mieux que tous les antiseptiques, empêche le développement de l'infection en supprimant tout milieu de culture pour les microbes.

Ces recherches biologiques ont concouru avec les travaux des chirurgiens à fixer les bases de la méthode des sutures primitives ou primitives retardées qui a transformé la chirurgie d'armée dans les dernières périodes de la guerre. Elles ont démontré, d'autre part, le rôle pathogénique important de l'intoxication protéosique chez les blessés. Dès la fin de 1915, avec mes collaborateurs Desplas et Phelip, j'insistais sur ces données. Plus récemment, MM. Quénu et Delbet ont repris cette notion en attribuant à l'intoxication protéosique un rôle important et même essentiel dans la genèse du choc traumatique.

D. Recherches sur la méthode de A. Wright *(137)*. — Sous le nom de « méthode physiologique », A. Wright a institué un procédé de traitement des plaies de guerre reposant sur l'emploi successif de solutions d'abord hypertoniques, puis isotoniques. La base de la méthode est la suivante : la lymphe est bactéricide et constitue le meilleur des antiseptiques; on provoque son afflux au niveau de la plaie par l'utilisation de solutions hypertoniques, par exemple NaCl à 5 pour 100. Mais ces solutions salées fortes ont un pouvoir chimiotactique négatif pour les leucocytes. Il est donc nécessaire, dans une seconde phase du traitement, de les remplacer par des solutions isotoniques (NaCl à 0,85 pour 100), qui favorisera la leucocytose, la phagocytose et la poussée des bourgeons charnus.

J'ai eu l'occasion, pendant le début de la bataille de Verdun, dans des conditions sanitaires très dures, de faire appliquer cette méthode et d'en étudier de près le mode d'action. J'ai pu constater les faits suivants.

L'action bactéricide de la lymphe, appelée par les solutions hypertoniques, est insuffisante pour amener la stérilisation pratique de la plaie. On ne peut compter sur elle. Il y a intérêt à faire succéder à la phase hypertonique de la méthode l'emploi d'antiseptiques appropriés (liquide de Dakin ou autre), immédiatement avant la phase isotonique ou mieux aseptique. Wright, depuis, a reconnu l'utilité de ce complément antiseptique.

Les phénomènes de protéolyse sont très actifs et constants pendant toute la phase hypertonique. Ils s'adressent aux tissus mortifiés et également aux tissus sains. Ils rendent nécessaire une grande surveillance de la plaie en ce qui concerne la possibilité d'ulcérations vasculaires et d'hémorragies.

Le drainage lymphatique, réalisé par l'emploi des solutions hypertoniques, est vraiment remarquable par son intensité et par ses effets sur les tissus environnants et sur l'état général. Il implique le renouvellement fréquent du pansement.

S'il est exact que les solutions hypertoniques ne favorisent pas l'arrivée des leucocytes, elles ne l'empêchent pas non plus. Bien que faible à la vérité, la leucocytose dans la plaie est réelle. Les solutions hypertoniques détruisent les leucocytes et c'est cette destruction qui, en favorisant l'exsudation de leur contenu riche en diastases protéolytiques, paraît devoir expliquer la remarquable capacité digestive de la lymphe exsudée.

Les solutions hypertoniques gênent énormément et même prohibent entièrement les phénomènes de bourgeonnement conjonctif.

En précisant certains points du mécanisme de la méthode de Wright, je n'ai pas entendu diminuer sa valeur pratique qui est très grande.

III. Le comblement de la plaie par le tissu de bourgeonnement *(131, 134, 144, 153).*

J'ai exposé, page 64, les résultats spécialement histologiques de mes recherches sur le tissu de bourgeonnement.

En étudiant le mécanisme du comblement d'une plaie par les bourgeons charnus, j'ai pu montrer l'importance des points suivants.

A. La circulation du tissu de bourgeonnement. — Les capillaires sanguins, qui irriguent le tissu de bourgeonnement dans une plaie musculaire, proviennent du réseau vasculaire du muscle sous-jacent. C'est la circulation musculaire qui commande la vascularisation des bourgeons charnus, donc leur nutrition.

B. Les phénomènes de sclérose profonde. — Le tissu de bourgeonnement ne s'est pas borné à pousser purement sur le muscle, resté normal, qui constitue le fond de la plaie. En réalité, le phénomène histologique qui a amené la formation du tissu conjonctif embryonnaire de bourgeonnement, a déterminé, dans la couche musculaire du fond de la plaie, des phénomènes de sclérose envahissante; du tissu fibreux tend à se former dans le muscle (myosite scléreuse) et à s'étendre de plus en plus dans la profondeur, créant ainsi sous la masse du tissu de bourgeonnement une véritable *cicatrice interne*. Le chirurgien doit envisager celle-ci comme cause de troubles fonctionnels tardifs et faire le nécessaire pour la supprimer.

C. Microbes des plaies bourgeonnantes *(136)*. — J'ai pu apporter quelques documents concernant les microbes des plaies en voie de bourgeonnement. On avait pu prétendre obtenir, par l'emploi de certains liquides antiseptiques, une asepsie complète et absolue des plaies de guerre. J'ai démontré que cette notion était inexacte, que l'asepsie bactériologique absolue des plaies de guerre était une utopie. En fait, cela ne touchait en rien à la valeur de ces méthodes chirurgicales, la seule donnée impor-

tante étant celle de l'asepsie « relative » de la plaie. Dans des plaies en parfait état clinique, on rencontre toujours des germes, à la condition bien entendu de les rechercher par des méthodes bactériologiques adéquates, et non par un simple examen de frottis absolument insuffisant.

Au cours de ces recherches bactériologiques, j'ai apporté quelques données sur la fréquence relative des diverses associations microbiennes rencontrées dans les plaies saines; les associations les plus souvent retrouvées sont les associations staphylocoque-pyocyanique et streptocoques-pneumobacille; au contraire, les associations streptocoques-pyocyaniques et staphylocoques-pneumobacilles sont très rares.

J'ai été un des premiers à signaler l'extrême fréquence du pneumobacille de Friedländer dans les plaies de guerre et sa résistance aux antiseptiques chlorés.

IV. Rôle des leucocytes dans l'évolution de la plaie *(162)*.

La doctrine classique fait jouer aux leucocytes des plaies leur rôle habituel de « défenseurs phagocytaires », d'éléments de la défense organique agissant en captant les microbes.

J'ai été amené par une série d'observations à envisager tout autrement leur rôle.

A. Rôle protéolytique des polynucléaires. — Conformément aux notions des histologistes on doit assimiler le leucocyte polynucléaire à une véritable glande unicellulaire mobile sécrétant des ferments protéolytiques.

C'est ce pouvoir digestif qui domine l'histoire du leucocyte dans les plaies. C'est par ce pouvoir digestif que ces éléments jouent un rôle essentiel dans la détersion des plaies; ils aident ainsi à la défense de l'organisme en activant la disparition par protéolyse d'une masse mortifiée qui constitue un excellent milieu de culture. Le rôle joué par la phagocytose est alors nul. Loin de protéger les leucocytes, il y a intérêt à les détruire pour que les ferments qu'ils renferment soient mis en liberté.

Mais pendant la phase de comblement, quand la plaie bourgeonne, les leucocytes jouent un rôle désastreux. En libérant de la trypsine dans la plaie, ils amènent la production d'un milieu de culture et ainsi font tomber la défense organique. Par conséquent, dès qu'une plaie est détergée, il faut s'efforcer d'arrêter l'afflux leucocytaire.

B. — Action de l'héliothérapie sur les plaies *(155)*. — Ces données, en opposition avec la doctrine courante, sont illustrées singulièrement par l'étude de l'action de la lumière sur les plaies d'une part et des modifications pathologiques que peuvent offrir les bourgeons charnus d'autre part.

Avec Leriche, j'ai montré que le caractère essentiel des plaies soumises à l'hélio-

thérapie, avec aspect rouge vernissé et excellent de la surface bourgeonnante, était d'avoir des bourgeons charnus avec une quantité infiniment faible de leucocytes polynucléaires. Sous l'influence des rayons solaires, le tissu de bourgeonnement est déshabité par les leucocytes.

De la confrontation de ces deux faits : excellent état des plaies insolées et chute énorme à leur niveau des polynucléaires, il est permis de penser que ce bon état tient précisément à l'inhibition exercée par la lumière sur l'afflux des leucocytes. Contrairement à ce qu'on a pu penser souvent, c'est en prohibant ou au moins en gênant l'arrivée des leucocytes polynucléaires neutrophiles qu'agit la remarquable méthode de l'insolation des plaies.

C. Le tissu de bourgeonnement pathologique *(154)*. — Le tissu de bourgeonnement ne présente pas toujours l'aspect typique, « normal », que j'ai décrit; il peut subir des déviations pathologiques.

A la base de celles-ci se trouve toujours une augmentation de leucocytes dans les bourgeons charnus. Cette *infiltration leucocytaire* est caractéristique des bourgeons blancs, livides, fongueux. A l'état normal, il doit y avoir peu de polynucléaires dans le tissu de bourgeonnement; loin de constituer un élément favorable, la présence de polynucléaires dans des bourgeons charnus est de mauvais pronostic ; les leucocytes secrètent dans le tissu du bourgeon leurs ferments tryptiques et favorisent ainsi la pullulation des germes.

V. Les corps étrangers microscopiques. Microbisme latent des plaies *(143, 144, 146, 148, 160)*.

Il est de notion courante aujourd'hui que des projectiles ou débris vestimentaires, même très infectés, peuvent être tolérés par les tissus qui forment autour d'eux une coque conjonctive d'enkystement. Dans le kyste, à côté du corps étranger, on rencontre des débris de tissus sphacélés et des leucocytes dégénérés, témoins d'une réaction inflammatoire passagère. Les recherches de Lecène et Frouin ont précisé ce mécanisme du microbisme latent des coques d'enkystement des projectiles.

Au cours des recherches sur le mécanisme histophysiologique de la réparation des plaies de guerre, j'ai pu, avec B. Desplas, constater que les tissus de plaies en parfait état clinique, sans suppuration, peuvent renfermer et tolérer des corps étrangers, non pas seulement de dimensions macroscopiques, mais bien encore d'ordre microscopique et invisibles à l'œil nu.

Nos observations ont porté sur des coupes de plaies en excellente voie de cicatrisation, à surface rouge, lisse, vernissée, sans trace de suppuration. Dans ces plaies on pouvait observer, dans l'intérieur du tissu de bourgeonnement, à 1 ou 2 millimètres de la surface, des corps étrangers microscopiques constitués par des fragments de

filaments de laine, dont la teinte bleu horizon indiquait suffisamment l'origine, des fragments de fibres de coton, etc. Ces corps étrangers avaient de 1 centième à 1 dixième de millimètre environ. Ils n'étaient jamais isolés ; sur la même coupe, on pouvait constater de quatre à six fragments groupés dans la même région. Ces inclusions étaient situées à la partie inférieure de la zône du tissu de bourgeonnement proprement dit, à la partie supérieure du tissu musculaire plus ou moins dégénéré qui représentait la surface primitive de la plaie au moment de sa formation, avant le bourgeonnement par conséquent.

Ces corps étrangers microscopiques sont logés dans des cellules géantes, proportionnées, comme forme et comme dimensions, à leur disposition. Autour d'eux on ne rencontre aucune accumulation de leucocytes, témoins d'une réaction inflammatoire, même légère.

Ces faits prouvent que la présence de corps étrangers d'ordre microscopiques, mais cependant vraisemblablement infectés, peut coïncider avec une évolution parfaite des plaies. Les bourgeons charnus englobent en eux, sans que leur croissance en soit gênée, les débris vestimentaires ou corps étrangers, véritable poussière septique dont le traumatisme a saupoudré la blessure.

En dehors de leur intérêt histologique, ces faits semblent importants au point de vue pratique. Tous ces corps étrangers invisibles à l'œil nu doivent être considérés comme infectés. Leur petitesse les fait échapper aux nettoyages de la plaie. Ils restent adhérents aux tissus restés sains et peu à peu sont englobés par le tissu de bourgeonnement et ultérieurement dans la cicatrice. Dans celle-ci, ils demeurent latents, enkystés ou englobés dans des cellules géantes. Mais les germes qu'ils supportent demeurent quiescents et ne sont pas toujours détruits. Sous l'influence d'une raison locale (traumatisme de la plaie ou de la cicatrice) ou générale (grippe, état infectieux), ces germes se réveillent en quelque sorte et des phénomènes infectieux se déclenchent, souvent très graves : phlegmons, gangrènes subites, quelquefois tétanos. *Ce qu'on a appelé le microbisme latent des cicatrices est expliqué par l'existence de ces corps étrangers microscopiques et infectés tolérés dans les plaies.*

Ces données conduisent à cette conclusion pratique, c'est qu'il faut enlever ces corps étrangers microscopiques. Aucun lavage ne réalise cet enlèvement. Il faut donc enlever chirurgicalement le fond de la plaie toutes les fois que cela sera possible, soit primitivement (excision au moment du nettoyage chirurgical), soit secondairement (excision en masse de la plaie).

Au point de vue de la technique histologique, j'ai indiqué un procédé commode qui permet facilement la détection de ces corps étrangers microscopiques dans les plaies. Il consiste dans l'emploi de la lumière polarisée ; la plupart des corps étrangers, en particulier les fibres, sont biréfringents par diffraction ; ils apparaissent donc lumineux quand, les nicols étant croisés toute la préparation est obscure *(147)*.

Avec Leriche, j'ai signalé le rôle joué par ces corps étrangers microscopiques dans la genèse des pseudarthroses *(160)*.

VI. Les bases biologiques de la suture des plaies de guerre (*134, 144, 162*).

J'ai contribué, par une série de recherches commencées dès 1915, à l'établissement des bases biologiques qui ont permis à la méthode de la suture des plaies l'extension que l'on sait.

Les faits nouveaux que j'ai apportés sont spécialement les suivants :

A. La réparation physiologique de la plaie. — On pratiquait généralement la suture des plaies en se bornant, après excision des bords de la plaie et décollement sous-cutané, à rapprocher les lèvres de la plaie tégumentaire au-dessus du tissu de bourgeonnement.

Dès le milieu de 1915, j'ai montré avec Desplas l'insuffisance de cette technique qui, ne s'attachant qu'à l'apparence de la plaie, néglige tout le tissu de bourgeonnement et les régions musculaires et aponévrotiques sous-jacentes qui sont à l'origine d'un bloc cicatriciel.

Nous avons montré qu'une technique rationnelle doit enlever tout le tissu de bourgeonnement et le muscle sous-jacent, jusqu'au tissu sain. La plaie, ainsi « amputée » en masse, par décollement, comprend le liséré épidermique, le fond bourgeonnant, le tissu conjonctif scléreux sous-jacent et la première portion du muscle formant la base de la plaie. Les divers plans anatomiques sont ensuite suturés suivant les règles habituelles ; on obtient ainsi une reconstitution physiologique de la région.

Dans sa thèse de doctorat, A. Gineste, interne des hôpitaux de Paris, a donné les résultats cliniques de cette méthode.

B. Examen bactériologique et cytologique des plaies (*134, 142, 162, 171*). — Pour apprécier le moment le plus opportun pour la suture, on a coutume de faire l'examen microscopique de l'exsudat de la plaie ; suivant qu'on observe pas ou beaucoup de germes par champ microscopique, on permettra ou non la suture de la plaie. Cet examen « bactérioscopique » repose sur cette idée qu'une asepsie rigoureuse de la plaie est nécessaire pour opérer la suture.

Avec Desplas, j'ai démontré le caractère erroné de cette notion.

Dès le milieu de 1915, nous montrions qu'on pouvait parfaitement suturer des plaies non aseptiques, à la condition que ces plaies soient parfaitement détergées. Le nombre des germes dans l'exsudat d'une plaie représente un élément intéressant, cela n'est pas douteux, mais c'est un élément bien moins important que l'état clinique.

Les constatations chirurgicales et les travaux de laboratoire ont démontré le bien fondé de cette notion.

Si l'examen « bactérioscopique » d'une plaie a une valeur minime, il ne semble pas

en être de même de l'examen cytologique. Le premier j'ai montré l'intérêt du « cytopronostic » des plaies de guerre *(134, 142)*.

D'une façon générale, à mesure que l'état d'une plaie s'améliore, on observe une chute de la proportion des leucocytes polynucléaires et une ascension relative des mononucléaires. L'augmentation des mononucléaires dans l'exsudat d'une plaie constitue un signe excellent.

Depage et ses élèves ont confirmé ces données, aujourd'hui admises par tous.

C. Réactions inflammatoires après la suture *(134, 144)*. — Dès le début de la généralisation des sutures, j'ai montré avec Desplas qu'il était inexact d'assimiler purement et simplement la réunion des plaies dans la suture secondaire à une réparation par première intention, telle que celle d'une plaie opératoire. Dans celle-ci, les phénomènes de régénération conjonctive prennent exclusivement place. La plaie de guerre que l'on suture secondairement est légèrement, mais *toujours* infectée. Aux processus de réparation tissulaire se superposent des phénomènes de défense contre l'infection, des phénomènes inflammatoires que nous avons pu étudier bactériologiquement et cytologiquement, en puisant à la pipette, entre deux points de suture, un peu de la sérosité qui se trouve entre les deux lèvres de la plaie.

Nous avons ainsi pu constater qu'il y a dans la plaie suturée multiplication des germes d'une façon plus ou moins accentuée, afflux plus ou moins notable de leucocytes polynucléaires. Ces leucocytes dégénèrent rapidement et là constatation de cette dégénérescence (par pycnose) est le signe le plus précoce et le plus net de la rétrocession de cette réaction inflammatoire. Celle-ci peut demeurer minime et passer cliniquement inaperçue, mais elle existe et il importe de la surveiller de près ; à ce point de vue, le laboratoire fournit des indications précieuses, en montrant le degré de la défense leucocytaire, le taux de la multiplication des germes et la présence de pycnoses de leucocytes, signes favorables.

Ces faits, devenus depuis élémentaires, étaient, en 1915, en contradiction formelle avec les doctrines classiques et officielles.

---

2. RECHERCHES SUR LE TISSU CONJONCTIF DE BOURGEONNEMENT

Au cours de mes recherches sur la plaie de guerre, j'ai eu à m'occuper particulièrement de la variété de tissu conjonctif qu'on appelle tissu de bourgeonnement ou tissu de granulation et qui représente la forme prise par le tissu conjonctif croissant à l'air libre, sans être recouvert d'épiderme ou d'épithélium.

I. Constitution du tissu de bourgeonnement *(131, 138, 139, 140, 153, 162).*

Une coupe transversale faite à travers une plaie en bonne voie de comblement montre que le tissu de bourgeonnement comporte deux étages très nettement distincts. A la surface, une couche de 1 à 2 millimètres d'épaisseur, est constituée par du tissu conjonctif embryonnaire, très délicat, bien vascularisé ; ce dernier caractère explique son aspect rouge et sa propriété de saigner très facilement. Dans ce tissu conjonctif jeune, il y a de nombreuses cellules : cellules conjonctives ou fibroblastes, leucocytes polynucléaires, cellules migratrices mononucléaires ou macrophages; d'une façon générale, les cellules polynucléaires sont d'autant moins nombreuses que la plaie est en meilleur état. Les plaies en mauvais état renferment au contraire de nombreux leucocytes polynucléaires.

Sous cette couche superficielle, on en rencontre une autre, d'aspect blanc, de consistance plus dure. Elle est constituée par du tissu conjonctif en voie d'évolution fibreuse; de puissantes lames conjonctives se sont édifiées, parallèles à la surface; on croirait avoir affaire avec une aponévrose jeune. Cette couche fibreuse représente le terme de l'évolution fibreuse de la couche superficielle. *Embryonnaire dans sa couche superficielle, le tissu de granulation subit une évolution fibreuse dans sa couche profonde.* Dans cette zone profonde fibreuse, les vaisseaux sont moins nombreux et les cellules moins abondantes : parmi celles-ci, on peut distinguer des cellules conjonctives des lymphocytes, des polynucléaires et des macrophages beaucoup plus rares que dans la couche superficielle, par contre des éosinophiles et souvent des cellules plasmatiques.

Ces couches de tissu de bourgeonnement sont parcourues par des vaisseaux capillaires groupés en paquets rectilignes perpendiculaires à la surface de la plaie constituant chacun le centre d'un « bourgeon charnu » ou « granulation », individualisé par ce bouquet capillaire. Entre les divers groupes de capillaires droits il n'y a pas ou peu d'anastomoses, ce qui fait que la circulation de chaque bourgeon est en réalité une circulation terminale. Cette donnée est importante à considérer au point de vue de la nutrition du tissu de bourgeonnement.

Ce tissu de granulation est dépourvu de tout capillaire lymphatique, ainsi que j'ai pu le démontrer en essayant, toujours sans succès, d'en imprégner sur des plaies fraîches *(149)*. Cette notion explique certains caractères des plaies de guerre.

II. Développement de tissu de bourgeonnement *(153).*

Ce tissu de comblement si complexe est l'aboutissant de trois processus élémentaires, d'apparitions successives et qu'une étude méthodique d'un grand nombre de plaies de guerre d'âges variables m'a permis de dégager.

a) *Un processus d'expansion et de multiplication du tissu conjonctif présent au début dans le fond de la plaie.* — Ce tissu conjonctif gonfle, devient œdémateux; les fibroblastes se divisent (mitoses) et des fibrilles nouvelles se forment. Il n'y a pas de rapports visibles entre la poussée conjonctive et les dépôts de fibrine qui peuvent exister à la surface de la plaie; il n'y a aucune apparence de culture des cellules conjonctives dans la fibrine coagulée; celle-ci ne paraît pas jouer un rôle *direct* dans l'édification du tissu de bourgeonnement.

Ce processus est très précoce : il est décelable dès le deuxième jour.

b) *Un processus vasculaire.* — A partir du réseau artériel de la surface musculaire cruentée, se fait une poussée vasoformative intense. Les vaisseaux néoformés croissent en ligne droite vers l'extérieur, entraînant avec eux leur adventice. Cette néoformation vasculaire, décelable dès la soixante-dixième heure, est caractéristique vers le cinquième jour; elle est fondamentale et commande en fait la formation des bourgeons charnus.

c) *Un processus de néoformation conjonctive.* — Par les capillaires droits arrivent des *lymphocytes*, qui émigrent dans le tissu conjonctif au niveau de la base de la couche superficielle décrite plus haut (nids de lymphocytes) et évoluent en fibroblastes en provoquant dans la substance fondamentale l'édification de lames conjonctives. Ce processus se manifeste seulement vers le septième ou huitième jour environ; il commande la formation du tissu cicatriciel proprement dit.

III. Constitution cellulaire du tissu de bourgeonnement normal *(161, 164)*.

J'ai étudié la nature, le mode de répartition et le comportement des éléments cellulaires du tissu de bourgeonnement normal.

A. Les FIBROBLASTES sont typiques, soit de forme étoilée, soit en fuseau comme dans les cultures; ils sont fréquemment en mitose. Un certain nombre d'entre eux dégénèrent; ils perdent leurs prolongements, se rassemblent en boule, deviennent vacuolaires et sénescents. En aucun cas, un fibroblaste ne se transforme en élément migrateur par rupture et rétraction des prolongements.

Les fibroblastes sont en quantité variable suivant les points du tissu de bourgeonnement envisagés. Ils sont surtout abondants dans les couches profondes, abondance liée à une néoformation active de ces cellules à ce niveau.

Au cours de mes recherches, j'ai eu l'occasion de réunir des documents expérimentaux sur la question du pouvoir phagocytaire des cellules fixes du tissu conjonctif. Peyton Rous et Jones, en étudiant des cellules conjonctives isolées de culture, avaient pu nier ce pouvoir phagocytaire.

Sur une plaie en bonne voie de cicatrisation, bourgeonnant normalement, non suppurante, en parfait état et pratiquement stérile, on répand du noir de fumée aseptiquement produit et recueilli; la plaie est ensuite recouverte d'un pansement aseptique. Au bout de vingt-quatre heures, elle est examinée histologiquement. On peut alors voir que l'élément essentiellement phagocytaire dans une plaie en réparation est la cellule de la lignée endothéliale (gros mononucléaire et formes de transition avec le lymphocyte). Mais les cellules conjonctives sont loin d'être dépourvues de pouvoir phagocytaire. Un nombre notable d'entre elles renferment des grains de charbon *(148)*.

B. Les leucocytes polynucléaires neutrophiles sont présents en nombre d'autant plus élevé que la plaie est cliniquement moins bonne. Il y a un rapport inverse absolument net entre l'abondance des leucocytes neutrophiles et la bonne évolution de la plaie. Ce fait autorise un certain scepticisme à l'égard des méthodes thérapeutiques qui se proposent d'augmenter l'afflux des leucocytes dans une plaie.

Dans une plaie en bonne voie de guérison les leucocytes neutrophiles sont beaucoup plus abondants à la surface de la plaie.

Leur sortie semble se faire non à l'extrémité des capillaires droits, mais à une certaine distance de l'extrémité recourbée du vaisseau, 1 millimètre environ. De là, ils émigrent vers la surface en traversant le tissu de bourgeonnement.

Tous les leucocytes semblent voués à une dégénérescence assez rapide. Certains gagnent la surface et disparaissent dans l'exsudat de la plaie après s'être transformés en globules de pus. D'autres disparaissent sur place, dans le tissu lui-même; le corps cellulaire s'évanouit, le noyau se contracte, devient pycnotique; de la cellule disparue, il ne reste plus que ces « corps tingibles », sphères très basophiles, résidus du noyau, qui demeurent un assez longtemps avant d'être dissoutes. Dans les plaies en bonne voie, cette destruction sur place des leucocytes est la règle. La présence des sphères nucléaires pycnotiques dans le produit de grattage d'une plaie bourgeonnante est d'un bon pronostic. Il est à noter que la destruction des leucocytes n'apparaît pas se faire par phagocytose

C. Les leucocytes polynucléaires éosinophiles *(140)* ne se rencontrent jamais à la surface. Aucune formation locale, *in situ*, de ces éléments ne peut être observée; ils viennent tous du sang, attirés par chimiotactisme et viennent former, à 1 ou 2 millimètres de la surface, une vraie « barrière éosinophile ».

J'ai pu étudier de près les caractères histophysiologiques de ces éléments dans les plaies.

Il est manifestement certain que les cellules éosinophiles ne se forment pas sur place, mais arrivent par voie sanguine et se fixent en certains points. On ne rencontre en effet aucune figure cellulaire qui puisse être interprétée comme la caractéristique de l'évolution en éosinophile d'une cellule locale, lymphocyte ou cellule conjonctive. Deux ordres de faits sont encore en faveur de l'origine sanguine. D'abord l'existence fréquente

chez les blessés porteurs de plaies en réparation d'une éosinophilie sanguine, à la vérité très légère (3 à 5 pour 100). Ensuite l'observation suivante : dans les plaies de douze à quinze jours, dans lesquelles l'éosinophilie ne fait que commencer, on voit les éosinophiles non épars dans le tissu conjonctif, mais localisés autour de vaisseaux ou de pelotons capillaires, dans le tissu périvasculaire, souvent au contact même de la paroi; il n'y en a pas trace ailleurs. On saisit sur le fait le passage de l'éosinophile du sang dans les tissus, à un moment où ce passage est particulièrement net et actif, c'est-à-dire pendant la phase de l'établissement de l'éosinophilie locale et de la progression de celle-ci à partir des vaisseaux. Les cellules éosinophiles se distinguent donc complètement par leur origine étrangère des cellules plasmatiques nées sur place de la transformation des lymphocytes.

Il semble que les cellules éosinophiles fixées dans les tissus sont en général destinées à finir sur place leur évolution et ne doivent pas retourner vers les vaisseaux. Sur les plaies les plus anciennes, on peut trouver des cellules éosinophiles avec granulations manifestement en voie de disparition; à la place du grain acidophile on trouve une vacuole. Ce sont des éléments sénescents. On en rencontre de semblables dans les derniers stades de la résorption des vieux hémothorax.

L'apparition des éosinophiles dans une plaie demande un certain temps pour s'établir; en général, les premiers symptômes de cette apparition se manifestent du dixième au quinzième jour; il y a, bien entendu, des différences notables d'un cas à l'autre. Il est intéressant de noter à ce propos que dans les hémothorax en voie de résolution normale, c'est également autour du douzième jour que commence l'éosinophilie.

Il n'y a aucun rapport entre l'éosinophilie et l'afflux des leucocytes neutrophiles, c'est-à-dire du pus. Les plaies qui suppurent beaucoup ont peu ou pas d'éosinophiles; les plaies rouges, vernissées, à exsudation séreuse non purulente, en renferment beaucoup.

Il n'y a aucun rapport apparent dans les plaies, entre l'éosinophilie et la présence de sang épanché dans les tissus. Certains auteurs avaient établi une relation entre les cellules éosinophiles et la résorption du sang épanché; cette opinion ne trouve ici aucun appui.

Il ne semble pas non plus y avoir de relation immédiatement saisissable avec la destruction de tissus, du muscle en particulier. On ne rencontre jamais une accumulation d'éosinophile autour des foyers d'épanchement sanguin ou de désintégration musculaire.

Les éosinophiles des plaies ne jouent aucun rôle phagocytaire.

Ces données toutes négatives laissent fort obscur le problème biologique de la signification générale de l'éosinophilie locale dans les plaies. La disposition des éosinophiles, leur allure générale, leur évolution donnent bien l'impression qu'ils sont là du fait de la résorption de certaines substances. Cette théorie paraît être la plus vraisemblable en ce qui concerne la remarquable eosinophilie locale montrée par les plaies de guerre.

D. Les LYMPHOCYTES jouent un rôle capital dans l'évolution du tissu de bourgeonnement.

A quelque distance de la surface, 1 millimètre environ, il y a, dans une plaie normale, une émigration active des lymphocytes qui forment d'abord des nids au voisinage des vaisseaux, et, de là, se répandent dans le tissu conjonctif pour s'y fixer et s'y transformer en fibroblastes. C'est ce processus qui commande la formation de la couche scléreuse profonde de la plaie.

E. Aux lymphocytes se rattachent des ÉLÉMENTS LYMPHOCYTIFORMES DU TYPE POLYBLASTE, constituant un groupe, très mal connu encore, de cellules généralement disposées en groupe, à protoplasma nettement limité, dense, souvent granuleux, à noyau irrégulier; elles correspondent à certaines rhagiocrines de J. Renaut, à certains clasmatocytes de Ranvier, aux polyblastes de Maximoff.

Dans le tissu de bourgeonnement chez l'homme, on rencontre de telles cellules, surtout à la surface. Ils proviennent manifestement des lymphocytes. Ce sont des éléments activement phagocytaires, à destinée assez obscure.

F. Les PLASMOCYTES *(138, 139)*. n'existent que très rarement dans les plaies normales jeunes; ils sont au contraire abondantes dans les plaies anciennes. J'ai, dans une étude de ces éléments, montré leur origine lymphocytaire, leur mode de groupement, leur situation dans la plaie, leurs rapports probables avec des phénomènes de résorption des substances qui, par ailleurs, déclanchent dans le tissu conjonctif des phénomènes de sclérose. Ces plasmocytes présentent, dans les plaies anciennes et suppurantes des types variés de dégénérescence *(cellules à corps de Russell)*.

V. RECHERCHES DE BIOLOGIE OSSEUSE

Les hasards des mutations aux armées m'ont réunis dans une grande formation chirurgicale du front, avec René Leriche. De cette rencontre fortuite entre un chirurgien et un biologiste est née une collaboration complète et de tous les instants.

A la solution de problèmes de biologie osseuse, nous avons appliqué nos techniques particulières dans un effort commun et assidu. Un matériel abondant nous a rendu facile l'étude d'un certain nombre de points de pathologie osseuse, présentant également un grand intérêt pour l'histoire normale du tissu osseux. Les questions de mécanisme nous ont particulièrement occupé, tant en ce qui concerne le mode de genèse des lésions que les processus réactionnels des tissus et des organes.

Nous avons eu la possibilité d'aborder l'étude des points suivants :

I. *Processus histologique de l'ostéogénèse réparatrice.*
II. *Rôle de l'action de présence de l'os et des mutations chimiques locales.*
III. *Les actions de limitation de l'ostéogénèse. Rôle du tissu fibreux.*
IV. *Le périoste et son rôle.*
V. *Rôle des actions morphogénétiques.*
VI. *Réhabitation du tissu osseux mort.*
VII. *Rôle de l'infection dans la régénération osseuse. Régénération aseptique chez l'adulte.*
VIII. *Ostéome et cal musculaire.*
IX. *Recherches biologiques sur l'ostéosynthèse.*

I. Processus histologique de la formation de l'os dans l'ostéogénèse réparatrice.

Les transformations préalables du tissu conjonctif *(157, 159, 164)*

Pour que du tissu osseux se forme en un point donné, il est nécessaire que le tissu conjonctif en ce point ait subi certaines modifications. Nous avons étudié ces transformations en ce qui concerne l'ostéogénèse réparatrice.

Celles-ci portent sur la substance fondamentale (transformation hyaline spéciale),

sur les édifices fibrillaires (multiplication), sur les cellules (multiplication des fibroblastes et leur transformation, après caryocinèse, en éléments spéciaux, les ostéoblastes), sur les vaisseaux sanguins enfin (congestion, œdème, diapédèse assez modérée de lymphocytes exclusivement). Phénomènes cellulaires et phénomènes interstitiels marchent de pair; il y a entre eux des rapports étroits, mais beaucoup plus complexes que ne l'envisage la théorie classique de la sécrétion directe pure et simple de l'osséine par des cellules spécifiques, les ostéoblastes.

En particulier, nous avons pu constater, en étudiant les images histologiques de l'envahissement des tissus musculo-conjonctifs par l'os jeune, qu'il n'y a aucun rapport constant entre la quantité d'ostéoblastes au niveau de la zone de croissance, d'une part, et la vitesse d'extension de l'os, d'autre part.

Tous ces processus sont d'une extrême complexité et très difficiles à dégager. Mais les résultats que nous avons pu obtenir dans cette voie permettent d'affirmer que la théorie classique, qui fait de l'ostéoblaste l'agent direct de la secrétion de l'osséine, est toute entière à reviser. Bien entendu, nous ne soutenons pas que la fonction des ostéoblastes soit nulle. Ces éléments interviennent indiscutablement, mais par voie indirecte, probablement en sécrétant des catalyseurs diastasiques qui provoquent dans la substance fondamentale collagène des phénomènes biochimiques complexes; l'action de ces éléments est peut-être même réversible, ce qui expliquerait ce phénomène, si étrange, que ces cellules soient capables de collaborer à la fois à l'édification et à la destruction de l'os.

Nous pensons qu'il faut, particulièrement dans cette question, faire intervenir des transformations des substances interstitielles relativement indépendantes des cellules.

II. Le rôle de l'action de présence de l'os et des mutations chimiques locales *(165, 170)*.

Sous le nom d'action de présence de l'os, Ollier a décrit l'influence favorisante exercée par la présence d'os préexistant sur la formation de tissu osseux nouveau. « Des tissus qui ne s'ossifient pas lorsqu'ils sont irrités en même temps que le tissu osseux sont susceptibles de s'ossifier lorsqu'ils sont irrités en même temps que le tissu osseux ». (Ollier, *Traité de la Régénération des os*, I, p. 185). L'exemple pratique le plus typique du phénomène est le suivant : au cours de la résection osseuse sous-périostée, on n'obtient une régénération osseuse que si on a eu soin de laisser adhérer au périoste des copeaux d'os diaphysaire; ces copeaux osseux jouent le rôle d'excitants dans la formation de l'os nouveau au sein du tissu périostique modifié.

Le fait de l'action de présence a été vérifié bien des fois depuis Ollier et est devenu classique. Il est définitivement admis que l'os ancien constitue une sorte de centre de rayonnement pour l'os nouveau. Mais, par contre, le mécanisme de cette action est jusqu'à présent resté très obscur.

En étudiant ce phénomène au cours de l'ostéogénèse réparatrice, nous avons été

amené à l'établissement d'une conception particulière sur le processus général de la formation du tissu osseux nouveau.

Pour que du tissu osseux se forme en un point donné, il n'est pas seulement nécessaire que le tissu conjonctif en ce point ait subi certaines modifications que nous avons désigné par l'expression provisoire de *création de milieu ossifiable*. Il faut qu'il en intervienne d'autres, d'ordre humoral, spécialement en rapport avec les sels de chaux.

Le dépôt du complexe colloïdal calcique qui caractérise la substance fondamentale osseuse est le résultat non seulement des transformations du tissu conjonctif, mais encore de la création dans le territoire envisagé d'un état biochimique particulier des humeurs. Cet état humoral « calcique » peut être général, indépendant de toute présence locale d'os Nous avons pu provoquer expérimentalement, dans du tissu de bourgeonnement, le dépôt d'os nouveau absolument typique, en dehors de toute présence locale d'os préexistant. Mais il est certain que la présence d'os favorise la production du tissu osseux nouveau. Vivant ou mort, l'os ancien est résorbé; il en résulte une sorte de surcharge calcique de la lymphe interstitielle locale et le dépôt de substance calcaire sur le tissu conjonctif préparé. L'os agit ainsi en apportant de la substance calcaire sous une forme particulièrement assimilable. En effet, comme cela a été depuis bien longtemps signalé depuis Ollier, et comme nous avons pu le vérifier, des sels de chaux chimiquement définis ou de la cendre d'os n'ont pas d'action favorisante. La substance calcaire doit être apportée sous une certaine forme; l'os tué par ébullition ou stérilisation n'agira pas comme l'os tué par l'alcool ou le formol. L'action de présence n'est donc pas réductible à l'apport pur et simple de sels de chaux, mais bien à celui d'un complexe calcique encore mal défini.

La substance osseuse, vivante ou morte, est résorbée par le tissu conjonctif, avec ou sans l'intervention d'ostéoblastes. C'est de cette attaque préalable de l'os apporté que résulte la création de l'état humoral spécial du territoire conjonctif où se fera l'ossification.

Il faut insister sur le caractère topographiquement très localisé de cet état humoral préosseux. Ainsi, par exemple, la néoformation osseuse autour d'un fragment de diaphyse fracturée est localisée là où il y a raréfaction de la diaphyse et apparaît, jusqu'à un certain point, être proportionnelle au degré de cette raréfaction. Les phénomènes d'ostéogénèse réparatrice paraissent ainsi dominés par des mutations chimiques locales de substances. Les fragments osseux interviennent en apportant des éléments, surtout, mais non exclusivement calcaires. C'est de cette façon que doit se comprendre l'action de présence.

La notion d'un état humoral local spécial, déterminant de l'ossification, nous paraît avoir une grande importance en physiologie osseuse. Ainsi, le phénomène bien connu, mais de mécanisme encore si obscur, de la variation modelante s'éclaire singulièrement par cette notion de transports chimiques à faible distance de substances calcaires. En pathologie osseuse, d'autre part, elle contribue beaucoup à l'explication des phénomènes si intéressants de formation métaplastique d'os vrai. Presque

constamment, en effet, ces formations résultent de la transformation du tissu conjonctif qui entoure des foyers calcifiés, vrais réservoirs d'éléments calcaires.

III. Le rôle d'arrêt du tissu fibreux sur le processus d'ossification *(163, 167)*.

Un facteur essentiel dans l'histoire de la réparation des lésions osseuses réside dans le rôle d'arrêt des formations histologiques fibrillaires que l'os jeune rencontre sur sa route : les fibres musculaires, les faisceaux et les lames fibreuses qui se trouvent en travers du sens de la poussée osseuse l'arrêtent infailliblement : l'os peut glisser parallèlement à l'axe des fibres; il ne peut pas les franchir s'il les rencontre de champ. On trouve des coulées osseuses le long des fibres musculaires ou tendineuses; on n'en voit jamais se poursuivant perpendiculairement à elles. Les aiguilles osseuses allongées dans les muscles ou le long des tendons sont des constatations banales; par contre, jamais on ne voit de cloisons osseuses transversales. Un faisceau musculaire de peu d'importance entre deux fragments diaphysaires suffit à bloquer l'ostéogénèse et empêche la formation d'un cal unissant. C'est une cause fréquente des pseudarthroses. Cette constatation a une très grande importance non pas seulement au point de vue strictement chirurgical, mais encore parce qu'elle permet de comprendre le mécanisme de la limitation des cals : cette limitation est fonction de la présence d'éléments ligamenteux; en empêchant par une série d'interventions (par exemple, fractures nouvelles d'un cal) la production d'un état d'équilibre entre la poussée osseuse et les actions de limitation, on obtient des ossifications monstrueuses.

Dans les moignons d'amputations où muscles et aponévroses sont dissociés et sans tension, la limitation n'a pas lieu : d'où le développement parfois énorme de ces champignons exubérants de tissu osseux nouveau que l'on voit si souvent.

A ces faits, il faut également rattacher les actions de tassement des cals par action latérale des muscles, que l'on peut constater chaque jour.

L'action d'arrêt du tissu fibreux sur l'ostéogénèse explique le mode d'action des suppurations prolongées dans la genèse des pseudarthroses. La résorption des produits de désintégration des cellules, spécialement des leucocytes, constitue un facteur sclérogène par excellence. L'ostéogénèse se trouve bloquée par le tissu fibreux.

Dans cet ordre de faits, nous avons également signalé le rôle important joué par les corps étrangers microscopiques qui demeurent tolérés dans les tissus au niveau du foyer dans les fractures ouvertes. Si le nettoyage chirurgical de ce foyer n'a pas été suffisant, il reste dans ce foyer des débris microscopiques, invisibles à l'œil nu, de vêtements ou de substances diverses. Ces corps étrangers microscopiques sont englobés par le tissu de bourgeonnement, tolérés par lui. En dehors de leur rôle de « porteurs de germes » et d'agents du microbisme latent des plaies, ces débris microscopiques constituent l'origine de petits foyers de sclérose qui contribuent puissamment à l'arrêt du processus ostéogéniques réparateur. Ce sont des agents pathogéniques

puissants de pseudarthrose. Ce qui démontre la réalité de ce rôle, c'est la fréquence extrême, sinon même la constance, de leur présence dans le tissu scléreux qui recouvre les extrêmités osseuses dans les pseudarthroses après fractures ouvertes.

IV. Le périoste et son rôle *(163)*.

Devant l'insuffisance des données histologiques des classiques concernant le périoste, nous avons pensé utile d'exposer d'une façon synthétique, dans un article élémentaire et pratique, comment il convient, d'après les travaux de nos devanciers et surtout d'après nos observations propres, de comprendre le rôle du périoste dans la formation de l'os.

Nous avons insisté sur les notions fondamentales suivantes : le périoste est, anatomiquement, un surtout fibreux qui limite l'os; la « couche ostéogène » hypothétique n'existe pas. Mais l'expérience apprend que, physiologiquement, c'est cette région ostéofibreuse qui est le lieu de formation d'os dans certaines conditions. Nous avons précisé les transformations subies par cette région au cours de la formation d'os nouveau. Ces modifications, qui caractérisent ce qu'on appele le périoste irrité, sont exactement les mêmes que celles de la formation de l'os nouveau dans le tissu conjonctif.

Elles sont traduites essentiellement par de la congestion, de l'œdème, des transformations histologiques non seulement du tissu conjonctif fibreux, mais aussi des couches les plus externes de l'os.

La congestion semble le phénomène initial. Elle débute au niveau des vaisseaux qui circulent dans la zone de jonction ostéofibreuse. Elle est extensive et gagne peu à peu l'os (congestion des canaux de Havers périphériques) et les tissus voisins (congestion des tissus fibreux et musculaires contigus). L'œdème est constant : œdème dur, de type spécial. Le tissu conjonctif est rempli par une lymphe riche en fibrine, d'aspect gélatineux, l'ancien *suc osseux* de Haller. Cet œdème s'étend souvent très loin, infiltrant les muscles voisins et amenant la régression des fibres musculaires.

La transformation des tissus conjonctifs succède à l'œdème : sans revenir vraiment à l'état de tissus embryonnaires, ils reprennent un caractère jeune. Entre surtout fibreux et os, un véritable tissu conjonctif de bourgeonnement semble se former, peut-être sous l'influence de la fibrine apportée par l'œdème, avec multiplication des cellules conjonctives, néoformation de vaisseaux capillaires, apparition de cellules migratrices.

Au niveau des couches les plus périphériques de l'os, on observe toujours de la raréfaction superficielle. Ces transformations osseuses paraissent liées aux modifications du régime circulatoire local. Elles ne sont pas limitées à la surface externe de l'os; on peut les rencontrer à une certaine distance dans l'intérieur de la diaphyse.

Ces modifications périostiques qui précèdent l'apparition de l'os sont toujours les mêmes, qu'il s'agisse d'ossification par irritation externe sans fracture ou de la formation d'un cal; mais il ne faut pas s'y méprendre : *le périoste irrité n'est pas un périoste*

enflammé, c'est-à-dire rempli de leucocytes polynucléaires émigrés. L'infection n'a rien à faire dans les processus normaux de l'ostéogénèse.

A ce travail préparatoire, fait suite le phénomène du durcissement osseux; de la substance osseuse apparaît. A ce phénomène se trouvent lié le rôle de l'action de présence de l'os et des mutations chimiques locales (cf. § 2).

Ainsi, dans ce tissu conjonctif jeune, situé entre périoste fibreux et os cortical, de l'os jeune apparaît. L'extension de cet os jeune est limitée par le tissu fibreux qu'il rencontre sur son chemin. Ici, se manifeste, au plus haut degré, l'action d'arrêt des édifications fibreuses. Comme, il y a bien des années, l'enseignait Hunter, le périoste fibreux représente donc bien un agent de la limitation de la formation de l'os.

Il apparaît, en somme, que le périoste doit être considéré moins comme une entité anatomique que comme une entité physiologique. C'est une région à capacités physiologiques définies : il s'y trouve deux éléments à tendances antagonistes dont la juxtaposition amène l'harmonie du processus d'ostéogénèse; tendance à l'expansion de la couche corticale de l'os; élément d'arrêt de la partie fibreuse du périoste qui tend à réfréner, à limiter la poussée osseuse. Entre ces deux parties, il y a normalement état d'équilibre. Que l'équilibre soit rompu, une série de modifications entrent en jeu, qui préparent et mettent en mouvement la formation de l'os. Dans le tissu conjonctif juxta osseux modifié, la corticale de l'os reprend son pouvoir d'extension, de l'os nouveau apparaît, pousse jusqu'à établissement d'un nouvel état d'équilibre. Le décollement chirurgical du périoste total rompt l'équilibre et provoque fatalement toute la série des phénomènes d'ostéogénèse, quel que soit l'âge du sujet.

V. Rôle de l'excitation fonctionnelle et des actions morphogénétiques *(167)*.

Nul n'ignore le rôle capital joué par les excitations fonctionnelles dans la physiologie des tissus. Ce sont ces excitations fontionnelles qui déterminent d'abord, qui maintiennent ensuite, les structures histologiques et anatomiques.

J'avais étudié cette notion en ce qui concerne les phénomènes de comblement des plaies. Avec Leriche, nous avons pu nous convaincre de son importance encore plus grande et plus manifeste en ce qui concerne le tissu osseux. Bien connues et incontestées dans le domaine de l'anatomie macroscopique, ces actions morphogénétiques interviennent d'une manière évidente dans celui de l'anatomie microscopique.

Nous avons pu montrer que, dans les pseudarthroses, la raréfaction constatée très précocement (quinzième jour) au niveau des extrémités osseuses était liée à l'absence de toute excitation fonctionnelle résultant de la rupture de la colonne osseuse. La continuité de celle-ci étant interrompue, les minimes, mais innombrables actions de pression et de traction qui conditionnaient le maintien de la structure de l'os ne peuvent plus intervenir. Dès lors, l'os tend à être résorbé comme est résorbé un ostéome musculaire après immobilisation, comme disparaissent les greffes expérimen-

rales mises sous la peau et même certaines greffes thérapeutiques faites en milieu aseptique, mais en des points et dans des conditions tels qu'aucune action fonctionnelle ne les maintient.

S'il y a infection, les phénomènes sont bien plus marqués encore et la raréfaction s'ajoute à la nécrose pour créer une perte de substance. Il y a un intérêt primordial à essayer d'empêcher le processus que nous venons d'indiquer. Pour y parvenir, la thérapeutique chirurgicale doit viser au rétablissement précoce des excitations fonctionnelles, véritables gardiennes de la structure et du maintien de l'os. Mais cela n'est possible que si la continuité de la colonne osseuse est rétablie. Il faut donc, de très bonne heure, la réaliser par ostéosynthèse ou par greffe suivant les cas si le comblement de la perte de substance ne doit pas être rapidement assuré par de l'os nouveau d'origine périostique.

L'extrême précocité de ces phénomènes de résorption, histologiquement très apparents au quinzième jour, impose cette restauration très précoce de la colonne osseuse. Dans ces conditions, il est d'ailleurs intéressant de noter les résultats remarquables que l'on obtient par la greffe ou l'ostéosynthèse.

VI. La réhabitation des tissus osseux morts *(168)*.

On savait qu'un des processus de prise des greffes osseuses — vivantes ou mortes — consiste dans une pénétration nouvelle dans le système des canaux de Havers vides de vaisseaux capillaires provenant de l'hôte; ces vaisseaux capillaires entraînent avec eux du tissu conjonctif qui s'applique entre la paroi osseuse du canalicule haversien. Ce véritable bourgeon charnu est à l'origine de la formation d'une couche d'os nouveau, vivant, qui se dépose à la face interne du canal de Havers.

Nous avons retrouvé un tel phénomène de réhabitation au niveau des régions mortes, nécrosées des extrémités des fragments dans les fractures ouvertes. La substance osseuse, dans ces extrémités diaphysaires qui pointent dans les plaies, apparaît d'un blanc ivoire ; elle est morte comme le démontrent d'une manière incontestable les examens histologiques ; cavités osseuses et canalicules de Havers sont vides. Nous avons pu voir que ces canaux de Havers vidés peuvent être réoccupés par des capillaires et du tissu conjonctif venus des régions saines de la diaphyse. Le système des canaux de Havers redevient vascularisé ; mais la substance osseuse ne reprend jamais de cellules ; il n'y a donc pas ici de réhabitation cellulaire au sens de Nageotte. En somme, il se passe le même phénomène que dans les greffes d'os mort, mais ici le tissu osseux mort est en continuité directe de substance avec le tissu osseux vivant. Les parties osseuses qui, par suite du bloquage de leurs canaux de Havers, ne peuvent être réhabitées, sont destinées à se séquestrer.

En même temps que le mécanisme histologique de ce processus, nous en avons décrit les aspects cliniques et montré son importance considérable dans la pratique chirurgicale.

VII. Rôle de l'infection dans la régénération osseuse. Régénération aseptique chez l'adulte *(158, 166)*.

Une question très discutée, pendant ces dernières années, a été celle de la possibilité de la régénération osseuse, après résection sous-périostée en milieu aseptique chez l'adulte. Pour la plupart des chirurgiens, la régénération, dans ces conditions, était impossible pratiquement, une infection atténuée étant toujours nécessaire.

Aux résultats cliniques incontestables obtenus par Leriche, Gayet, Viannay, Sencert, etc., nous avons voulu ajouter le contrôle des recherches de laboratoire.

Parmi les phénomènes histologiques qui conditionnent la néoformation osseuse, se placent essentiellement la congestion, l'œdème et un certain degré de diapédèse. Ce sont ces phénomènes que les anciens auteurs désignaient sous le nom d'*irritation*, expression mauvaise, mais, à notre avis, beaucoup moins que celle d'*ostéite aseptique*, employée quelquefois.

Cette diapédèse porte tout à fait au début sur les leucocytes polynucléaires neutrophiles. Mais, très rapidement, l'infiltration cellulaire du milieu conjonctif change de type : on ne constate plus que des lymphocytes, relativement peu abondants du reste. Les polynucléaires dégénèrent tous et disparaissent par cytolyse et phagocytose. L'infiltration du tissu conjonctif en transformation préosseuse est donc tout à fait différente de l'infiltration du type infectieux aigu qui est constamment à polynucléaires.

Une quantité minime de poynucléaires neutrophiles peut ne pas empêcher le développement du tissu osseux, mais elle semble toujours le gêner. Les amas de leucocytes de ce type paraissent prohiber, dans un certain rayon autour d'eux, toute ostéogénèse ; ceci explique que l'os jeune, développé en milieu infecté, est toujours poreux et fragile. Le produit de sécrétion des leucocytes neutrophiles, probablement les diastases protéolytiques, gêne donc considérablement le développement de l'os. Quand les leucocytes polynucléaires sont abondants, comme c'est le cas dans les fractures très infectées, la prohibition de l'ostéogénèse est complète.

La clinique et le laboratoire sont donc d'accord pour établir que non seulement la formation d'os nouveau est possible chez l'adulte en milieu aseptique, mais que l'os formé dans ces conditions est, histologiquement, le meilleur. Une infection légère peut ne pas gêner la formation de l'os, mais les recherches de laboratoire montrent que cet os est de mauvaise qualité histologique. Dans tous les cas, on ne peut admettre la nécessité de l'infection pour obtenir une régénération osseuse sous-périostée chez l'adulte.

Dans le même ordre de faits, nous avons montré que, contrairement à l'enseignement classique, celui d'Ollier en particulier, on pouvait obtenir chez l'animal adulte (Lapin), facilement et à coup sûr, la régénération de segments osseux diaphysaires étendus, sans irritation préalable et sans infection. Il suffit, pour cela, de pratiquer la

rugination du périoste en gardant une sorte de poussière osseuse sous le périoste. On permet ainsi l'exercice d'une action de présence osseuse (cf. p. 69).

VIII. Ostéomes et cals musculaires *(152)*

Avec mon collaborateur Bernard Desplas, j'ai eu l'occasion de pouvoir étudier histologiquement de près un certain nombre d'ostéomes musculaires post-traumatiques. Des faits observés, j'ai pu tirer quelques conclusions en ce qui concerne le mode de genèse de la substance osseuse, les conditions de formation de l'ostéome et les phénomènes de remaniement et de résorption qu'il subit à un certain moment.

La substance osseuse se développe exclusivement dans le tissu conjonctif du muscle, comme l'admet la théorie classique. Celui-ci subit des transformations absolument superposables à celles que l'on observe au cours de l'ostéogénèse réparatrice. Les fibroblastes, en particulier, y évoluent de même façon.

Dans tous les cas observés, on pouvait éliminer d'une façon formelle toute action du périoste dans la génèse de ces ostéomes. A l'origine de ceux-ci, il y a non une *inclusion squelettogène*, mais des *conditions squelettogènes*. Mes recherches ultérieures avec Leriche sur l'ostéogénèse réparatrice devaient montrer la généralité de cette notion. Comme le périoste des os voisins, les fibres musculaires du muscle envahi ne semblent jouer aucun rôle dans la genèse de la néoformation; ces fibres, souvent englobées et reconnaissables dans les larges espaces médullaires de l'ostéome, sont en voie de dégénérescence et d'atrophie. On rencontre souvent des hémorragies interstitielles peut-être celles-ci jouent-elles un rôle dans la production de l'ostéome.

Les travées osseuses, une fois formées, ne restent pas immuablement dans le même état. Elles subissent l'action résorbante du tissu conjonctif normal manifestation d'un phénomène de défense de l'organisme. J'ai étudié le mécanisme histologique de cette résorption; elle s'opère soit par l'action d'ostéoclastes, soit par celle de cellules conjonctives, soit enfin du fait des cellules contenues dans l'intérieur même de la travée; il y a là une sorte de dissolution interne des travées osseuses.

En somme, le processus de l'ostéome musculaire traumatique semble résider dans la substance fondamentale du tissu conjonctif. Les cellules conjonctives, au contraire, apparaissent comme les agents de la réaction contre cette métaplasie.

La pathogénie de l'ostéome musculaire s'éclaire singulièrement si on l'envisage en tenant compte de la notion des mutations chimiques locales de calcaire. Les discussions, en effet, portent sur la question de l'existence ou non à son origine d'un fragment de périoste détaché. Les ostéomes sont généralement développés non loin des os, dans les limites des surcharges humorales locales de calcaires; c'est ce qui fait que la question des inclusions périostiques était toujours posée.

Dans une série de recherches encore inédites, poursuivies avec Leriche, nous montrons l'analogie complète qui existe au point de vue structural et évolutif entre les ostéomes et les cals dits musculaires. Ce sont des formations identiques.

IX. Recherches biologiques sur l'ostéosynthèse *(164)*.

Nous avons cherché à préciser l'action en milieu aseptique, sur l'os voisin et l'ostéogénèse, des plaques métalliques employées dans l'ostéosynthèse et l'influence, admise comme un dogme, de l'infection sur le déchaussement des vis utilisées pour fixer ces plaques à l'os sous-jacent. Ce sont des points de technique chirurgicale d'une grande importance pratique; il était nécessaire d'en établir la base scientifique. Dans quinze cas, allant du vingtième au trois cent soixantième jour après l'ostéosynthèse, nous avons pu étudier histologiquement l'état des tissus au-dessus et au-dessous de la plaque. Au voisinage de la plaque, les tissus mous, d'aspect jaune rouillé, sont infiltrés de cellules d'origine lymphocytaire (cellules plasmatiques et polyblastes) et de cellules à granulations lipopigmentaires très abondantes. Sous la plaque, les couches les plus superficielles de l'os subissent une nécrose qui amène la formation constante d'un mince séquestre lamelliforme; cette nécrose est le résultat d'une ischémie locale et également de l'action nocive des sels de fer provenant des plaques (plaques de Lambotte en fer doré), attaquées par les sucs interstitiels; l'analyse chimique révèle dans ces couches superficielles de l'os une quantité énorme de fer.

Au-dessous de la zone morte, on rencontre une zone où l'os est en raréfaction; celle-ci peut aller jusqu'à la disparition totale d'une mince couche osseuse libérant ainsi l'os mort immédiatement sous-jacent à la plaque. Une raréfaction identique se retrouve au niveau du point de passage des vis.

L'os nouveau, qui forme une sertissure à la plaque, est de mauvaise qualité, pauvre et grêle. Il bute immédiatement contre le tissu fibreux qui se forme au-dessus de la plaque. Là encore les sels de fer provenant de l'attaque de la plaque jouent un rôle nocif manifeste sur la poussée osseuse.

En somme, l'ostéosynthèse à la plaque de Lambotte a une action manifestement retardatrice sur la formation de l'os nouveau, par suite de l'ischémie osseuse qu'elle réalise, du tissu fibreux dont elle provoque la formation, de l'imprégnation de sels ferriques qu'elle produit.

On a dit souvent que les vis qui se déchaussent le font à cause d'une infection atténuée. Dans trois cas d'ostéosynthèse plus ou moins ancienne, des vis déchaussées et folles dans leurs trous et la substance osseuse qui constituait la paroi de ces trous se sont montrées absolument stériles à l'examen bactériologiques (cultures). Le déchaussement des vis est un phénomène vital dans lequel l'infection ne joue aucun rôle et qui tient à la raréfaction du tissu osseux sous l'influence des causes qui ont été exposées plus haut à propos des plaques.

De ces recherches biologiques, nous avons pu tirer un certain nombre de conclusions pratiques.

VI. RECHERCHES DIVERSES D'HISTOLOGIE NORMALE, D'HISTOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET D'HISTOPATHOLOGIE

1. RECHERCHES SUR LES GLANDES GÉNITALES

I. Glande génitale mâle.

A. Le syncytium nourricier du tube séminifère chez les Reptiles *(23)*. — Suivant la règle générale, les cellules de la lignée spermatique évoluent chez *Lacerta viridis* et *muralis* au milieu d'un syncytium protoplasmique nourricier commun dont j'ai étudié la structure. Ce syncytium renferme, à côté d'une certaine quantité de graisse neutre, des corps lipoïdes colorés par l'hématoxyline cuprique, particulièrement au niveau de la couche génératrice et dans les travées interséminales. Une substance de même réaction histochimique se rencontre dans le protoplasma des spermies à partir d'un certain stade de leur évolution. Les noyaux de ce syncytium (noyaux de Sertoli), affectent avec les spermatogonies et les spermatocytes des rapports étroits, mais seulement fonctionnels et non génétiques. Contrairement aux affirmations de Tellyesniczky, sur le même objet d'étude, nous n'avons jamais pu constater la naissance des spermatogonies aux dépens des noyaux de Sertoli. Tellyesniczky avait prétendu également que le syncytium du testicule des Reptiles était une formation dégénérative, dont le caractère sénescent était démontré par l'existence de noyaux en voie de désintégration; j'ai infirmé nettement cette hypothèse et contribué à la faire abandonner définitivement.

B. Glande interstitielle du testicule *(4)*. — Une étude comparative du testicule chez des Porcs normaux, impubères et ectopiques a montré à Cl. Regaud et à moi que la fonction sécrétoire des cellules interstitielles s'établit bien avant la fonction spermatogénétique; et que cette fonction sécrétoire persiste même quand la fonction spermatogénétique ne s'établit jamais (testicule ectopique).

Les premiers, nous avons émis qu'il y a indépendance relative, anatomique et fonctionnelle, entre les cellules interstitielles et les tubes séminifères et qu'on peut rattacher à une *sécrétion interne*, depuis longtemps soupçonnée, les phénomènes sécrétoires constatés dans les cellules interstitielles.

Les recherches ultérieures, en particulier, celles de Ancel et Bouin, ont établi définitivement ces faits, aujourd'hui classiques.

C. Le testicule des Sélaciens et son stroma myéloïde *(13)*. — Chez la Raie *(Raja clavata)* encore impubère, j'ai montré que le stroma du testicule est constitué par un tissu réticulé dans les mailles duquel se rencontrent des éléments du type lymphoïde et des myélocytes éosinophiles à divers stades de développement.

Le tissu interstitiel du testicule joue chez les Sélaciens, un rôle leucopoiétique des plus nets. Il doit être rapproché des autres tissus qui, chez ces animaux à squelette cartilagineux, jouent le rôle de la moelle osseuse.

D. L'organe de Bidder *(1, 12)*. — On connait l'existence, chez le Crapaud mâle, d'un organe spécial ressemblant grossièrement à un ovaire, situé entre le testicule et le corps adipeux ; c'est l'organe énigmatique de Bidder.

De quelques recherches sur l'ablation de cet organe, faites en 1900, j'ai émis l'hypothèse que ce corps jouait un rôle de glande à sécrétion interne.

On avait signalé dans les cellules de cet organe des formations très colorables prises par quelques auteurs pour des spermatozoïdes. J'ai réfuté cette conception erronée en montrant qu'il s'agissait là de *cristalloïdes* dont j'ai donné la description *(12)*.

II. Appareil génital femelle.

Ces travaux ont été poursuivis avec Cl. Regaud, en 1901 et 1902, au moment où commençait à se préciser la question des fonctions sécrétoires des tissus génitaux (éléments génitaux et tissus interstitiels). Ces recherches ont contribué à établir les bases histologiques du problème des sécrétions internes génitales.

A. Fonction sécrétoire de l'épithélium germinatif et de ses diverticules épithéliaux *(2, 6)*. — L'épithélium ovarique, chez la Chienne et d'autres Mammifères, s'invagine dans la couche corticale du stroma ovarique et y forme des tubes épithéliaux dans lesquels quelques auteurs ont vu le point de départ de la néoformation continue d'ovules primordiaux.

Nous avons montré que l'épithélium ovarique et les tubes qui en dépendent sont des formations ayant une fonction glandulaire.

B. Phénomènes de sécrétion dans les cellules interstitielles et les cordons médullaires *(2)*. — A l'origine même de la question de la glande interstitielle de l'ovaire, nous avons constaté que, chez le Rat, le Cobaye, le Hérisson et le Chien, les cellules interstitielles de l'ovaire, situées dans la thèque des follicules ou disséminées dans le stroma, sont le siège de phénomènes sécrétoires actifs. Elles renferment un produit de sécrétion lipoïde, qui semble se déverser dans les espaces conjonctifs.

Au point de vue fonctionnel, ces cellules ressemblent beaucoup aux cellules interstitielles du testicule.

Nous avons également montré que les cordons médullaires, qui sont regardés comme des formations rudimentaires et sans fonction provenant du corps de Wolff, sont le siège d'une sécrétion très active de corps lipoïdes.

C. Phénomènes de sécrétion dans le follicule ovarien *(2, 3)*. — Nous avons constaté que chez la Chienne, l'épithélium folliculaire sécrète des gouttelettes nombreuses d'un produit lipoïde qui s'accumule dans le protoplasma de l'ovule. Ce produit n'est pas de la graisse. La membrane pellucide n'en contient pas. Il passe de l'épithélium folliculaire dans l'ovule, sous une forme chimique non décelable par le réactif et se reconstitue dans l'ovule sous sa forme primitive.

D. Histologie des corps jaunes *(2, 5)*. — Nous avons montré que, chez le Rat, le Lapin, le Cobaye, les cellules du corps jaune sont bourrées de gouttelettes d'une substance lipoïde.

Chez le Hérisson, nous avons rencontré un produit de sécrétion analogue. En outre, nous avons décelé dans les cellules des formations ergastoplasmiques très développées et signalé des variations remarquables dans la structure des noyaux. C'était la première fois que des formations de protoplasma supérieur étaient mises en évidence dans le corps jaune.

---

2. RECHERCHES HISTOLOGIQUES DIVERSES

I. Plexus choroïdes *(108)*.

L'application aux plexus choroïdes du Rat de méthodes cytologiques spéciales et de colorations vitales m'a permis quelques constatations histophysiologiques. Dans la majeure partie des cellules, les chondriosomes filamenteux très nets donnent naissance à de petites vacuoles qui prennent électivement les couleurs vitales comme le rouge neutre et qui ont toujours une situation apicale. Dans d'autres cellules, le processus sécrétoire est caractérisé par l'apparition de grandes vacuoles claires, incolorables par le rouge neutre et envahissant toute la cellule. Chez le Rat tout au moins, il semble bien qu'on ait affaire à deux processus sécrétoires bien différents.

J'ai signalé les propriétés physiques spéciales des cellules des plexus; elles absorbent de l'eau avec une très grande facilité, même dans des solutions isotoniques pour la plupart des éléments des tissus; il en résulte une production extrêmement facile d'artefacts qui rend particulièrement délicate l'étude de ces organes.

II. Muscle du marteau *(111, 112, 113).*

J'ai donné une description histologique de ce muscle chez le Chien, spécialement en ce qui concerne son innervation. Le point de départ de ce travail a été physiologique : le muscle du marteau joue un rôle fondamental dans l'appareil auditif ; c'est un organe d'adaptation qui est à l'oreille ce que le muscle de l'iris est à l'œil.

J'ai étudié la structure de ce muscle chez le Chien.

Dans cette espèce, ce muscle est de forme globuleuse. Son centre est purement tendineux ; entre les tendons élémentaires qui tous se résument en un ligament conoïde, j'ai pu signaler un riche dispositif de tissu fibro-hyalin, avec formations vésiculeuses jouant le rôle d'organes de glissement. Les fibres musculaires striées occupent la périphérie de l'organe. Fait essentiel : elles sont de deux espèces bien différentes :

1° Des fibres de grand diamètre, avec plaques motrices typiques. Les fibres nerveuses qui fournissent ces plaques viennent vraisemblablement d'un filet du nerf maxillaire supérieur ; ces fibres musculaires représentent l'élément moteur principal du muscle du marteau ;

2° Des fibres très longues, mais de diamètre très grêle, à striation d'aspect normal en tous ses points. Les terminaisons nerveuses au niveau de ces fibres sont très différentes de celles des premières fibres. Les filets nerveux qui y arrivent semblent provenir d'un ganglion nerveux qui accompagne le muscle. S'agit-il là d'organes spéciaux ? ou de fuseaux neuro-musculaires tout à fait particuliers ? J'ai discuté cette question, sans du reste apporter de conclusions bien nettes. Il paraît vraisemblable d'admettre la haute importance physiologique de ces fibres musculaires grêles. Ces données histologiques doivent intervenir dans les explications physiologiques concernant le muscle du marteau.

III. Capsule surrénale *(15, 16).*

Avec S. Bonnamour, j'ai apporté quelques documents histologiques concernant les éléments cellulaires qui se rencontrent dans les capsules surrénales des Grenouilles, tant d'été que d'hiver.

Ces éléments sont les suivants :

1° Des *cellules chromaffines ;*

2° Des *cellules colorables diffusément par l'acide osmique*. Grynfelt a ultérieurement démontré qu'il s'agissait là d'une variété de cellules chromaffines ;

3° Des *cellules à granulations éosinophiles*. Stilling, qui a découvert ces cellules, avait prétendu qu'elles ne se rencontraient qu'en été (cellules d'été). Nous avons démontré l'inexactitude de cette conception. Ces cellules sont des éléments

constants. Ultérieurement, Ciaccio (1903) et Grynfelt (1904) sont arrivés aux mêmes conclusions ;

4° Des *cellules remplies de vacuoles graisseuses* (type cortical). Nous avons pu montrer que tout autour des gouttelettes de graisse ordinaire, osmioréductrices, relativement insolubles dans le xylol après osmication, il existe une zone d'une substance lipoïde réduisant mal l'acide osmique, très soluble après osmication et colorable comme la myéline. Nous avons pensé que cette coque qui entoure la gouttelette de graisse est de nature lécithique. On doit rattacher l'existence de cette coque de lipoïde aux phénomènes de l'élaboration de la graisse par les couches de protoplasma en contact avec la gouttelette adipeuse.

Grynfelt (1904) a apporté des faits confirmatifs de cette notion de différences histochimiques dans les graisses surrénales chez la Grenouille.

IV. Pseudo-corps thyroïde de l'Ammocœte *(25)*.

Il existe chez la larve de Lamproie, l'*Ammocœtes branchialis*, un organe constitué par des épaississements parallèles de la paroi interne de deux diverticules de l'intestin branchial.

Cette formation a soulevé beaucoup de discussions embryologiques. On peut le regarder comme le représentant, très modifié, de l'endostyle des Tuniciers et de l'Amphioxus.

Avec le professeur Renaut, j'ai donné une description histologique et cytologique de cet organe. Sur une coupe transversale, on peut distinguer la section des quatre épaississements, section dont la forme rappelle celle d'un éventail (d'où le nom de *flabelle)*. Ces organes sont constitués par des éléments cellulaires, remplis de fines fibrilles d'une extrême délicatesse, et dont l'extrémité apicale se résume en un cône cilié rigide, ressemblant beaucoup au bâtonnet des cellules olfactives. Sur cet épaississement flabellaire, l'épithélium de la poche devient cilié (cellule avec d'intéressants dispositifs de racines ciliaires (cf. p. 15).

La signification fonctionnelle de cet organe doit être réservée. En tous cas, ce n'est certainement pas un corps thyroïde, comme on a pu le prétendre. Il apparaît beaucoup plutôt comme un organe sensoriel.

V. Histopathologie des glandes salivaires dans l'intoxication mercurielle expérimentale *(45)*.

Avec G. Mouriquand, j'ai étudié les modifications présentées par la glande parotide de Rats, un temps variable (une demi-heure, une heure, deux heures, etc.), après l'injection d'une dose toxique de sublimé.

Tout à fait au début, on observe des signes d'hyperactivité sécrétoire intense :

hypertrophie et polymorphisme considérable des noyaux et de l'ergastoplasma. Puis, après une heure, altérations plus graves débutent au niveau de la moitié interne de la cellule.

Les divers acini sont touchés inégalement vite. Au niveau des canaux excréteurs, il y a peu de modifications : on constate des cylindres dans leur lumière.

---

3. RECHERCHES D'HISTOPATHOLOGIE PLEURO-PULMONAIRE

J'ai abordé l'étude du mécanisme de deux points particuliers de la pathologie chirurgicale pleuro-pulmonaire.

I. Recherches biologiques sur les hémothorax traumatiques *(135, 151)*.

En suivant méthodiquement, jour par jour, au point de vue histologique, les caractères de l'épanchement sanguin pleural dans des cas de blessures de guerre du thorax, j'ai pu, avec mon collaborateur Bernard Desplas, démontrer que l'évolution des hémothorax vers la guérison passe par un certain nombre de phases régulières, constamment présentes et traduites admirablement à nos yeux par les variations des cellules du liquide pleural.

Les cellules rencontrées dans l'épanchement sont des polynucléaires neutrophiles, des éosinophiles, des lymphocytes, des cellules endothéliales, de type jeune ou dégénérées (et, dans ce cas, souvent avec signes de phagocytose des globules rouges). Dans l'évolution des hémothorax, on peut distinguer trois phases cytologiques, variables d'intensité et de durée, mais de présence constante.

1° *Phase d'augmentation du nombre des cellules.* — Elle commence immédiatement après le traumatisme. Il y a d'abord augmentation rapide des polynucléaires neutrophiles, puis des cellules endothéliales desquamées.

Cette phase dure de quatre à sept jours ; elle est le témoin histologique des phénomènes réactionnels au niveau de la plèvre : polynucléose d'abord, desquamation endothéliale ensuite.

C'est la *phase de défense* contre l'infection : réaction leucocytaire, puis pleurale. Cliniquement, à cette phase se rapporte l'hyperthermie du début ; c'est la période des infections à anaérobies, signalées très précocement par le maintien d'un degré élevé de polynucléose du liquide.

2° *Phase de dilution.* — La quantité des cellules tombe, la formule leucocytaire restant remarquablement fixe. A signaler à ce stade l'apparition des cellules éosinophiles.

Cette phase, constante, a une durée variables, de trois à vingt jours et plus. Elle

est le témoin de la dilution du liquide pleural, phénomène connu depuis longtemps. Cette dilution semble *toujours* exister; elle est très réduite dans certains cas, très abondante dans d'autres (véritables pleurésies séro-fibrineuses surajoutées à l'épanchement); elle est liée à une réaction pleuro-corticale. C'est la période des infections du second septénaire à streptocoques et révélées précocement bien avant les signes cliniques par une poussée brusque de polynucléaires dans le liquide.

3° *Phase de résorption-organisation.* — De nouveau la quantité des cellules augmente, souvent irrégulièrement, avec oscillations. Cette augmentation est le fait de deux catégories de cellules : les éosinophiles, en quantité souvent énorme (jusqu'à 80 pour 100); les lymphocytes et petits mononucléaires.

C'est la *phase de résorption et de réparation*, avec prédominance : *a)* des *éosinophiles*, dont l'apparition est liée à la résorption des matières protéiques et constitue un élément excellent de bon pronostic et : *b)* des *lymphocytes*, éléments d'organisation de l'épanchement et en rapport avec la formation ultérieure d'adhérences.

Ces recherches constituent la base d'un *cytopronostic* des épanchements sanguins de la plèvre.

La bonne marche d'un hémothorax est bien mise en évidence par des examens microscopiques du liquide; il est bon spécialement de répéter ceux-ci à deux moments;

1° Du troisième au cinquième jour; à ce moment, la quantité des neutrophiles ne doit pas dépasser 50 pour 100: les éléments mononucléaires doivent être abondants (25 à 40 pour **100** de cellules endothéliales).

2° Vers le douzième jour; à ce moment on doit observer : 1° une faible quantité de cellules; 2° la présence d'éosinophiles; plus leur proportion est élevée, plus le pronostic est favorable; 3° peu de polynucléaires neutrophiles, au plus 25 à 30 pour 100; 4° la présence d'une grande quantité de lymphocytes et de cellules endothéliales jeunes indique un début d'organisation de l'exsudat.

Faits systématiquement à ces deux moments pour tout hémothorax, les examens cytologiques apporteront toujours des renseignements précieux pour le chirurgien, soit en lui affirmant la bonne évolution de l'épanchement vers la guérison, soit en lui signalant formellement l'imminence d'une suppuration.

II. Recherches histopathologiques sur la structure et l'évolution des pachypleurites *(156)*.

Avec Roux Berger, chirurgien des hôpitaux de Paris, j'ai étudié un certain nombre de cas d'infections pariéto-pleuro-pulmonaires graves et anciennes, suites de blessures de guerre, et ayant abouti à des lésions étendues et définitives accompagnées de cachexie rapide.

Les coques pleurales constatées dans ces cas sont, on le sait, de véritables membranes fibreuses, d'aspect chondroïde, qui se superposent à la plèvre ou directement au poumon dans les points où celle-ci a disparu.

Un fait est frappant, c'est que dans la plus grande partie de leur étendue les coques pleurales n'offrent jamais les caractères de membranes pyogènes; elles ne renferment bien souvent pas trace de leucocytes polynucléaires.

Mais, en certains points, les coques pleurales offrent une infiltration nette. Il existe des plages infiltrées, pyogènes *toujours liées à des lésions sous-jacentes*, soit du poumon, soit surtout des côtes (ostéite costale); clinique et laboratoire sont ici en accord complet pour signaler le rôle important joué dans les infections traumatiques pleurales par des ostéites costales méconnues ou négligées.

On peut constater qu'en certains points de la néo-membrane viscérale il y a pénétration d'éléments de la corticalité du poumon dans les couches fibreuses sus-jacentes. Il y a en particulier une véritable exportation du tissu élastique pulmonaire vers la plèvre.

La conclusion pratique qui résulte de ces recherches c'est le danger de l'infection d'origine costale. Un enlèvement complet et hâtif des côtes fracturées s'impose préventivement, au même titre que l'extraction du projectile et l'excision des tissus voués à la nécrose.

VII. TABLE CHRONOLOGIQUE

1. Note sur les effets de l'ablation et de la greffe de l'organe de Bidder du crapaud (*C. R. Soc de Biologie*, III, p. 846, 20 octobre 1900).
2. Notes histologiques sur l'ovaire des mammifères (avec Cl. Regaud) (*C. R. Association des Anatomistes :* Congrès de Lyon, 1901, 17 p., 12 fig.).
3. Sécrétion par les cellules folliculeuses d'un produit particulier et accumulation de ce produit dans le protoplasma de l'ovule chez le chien (avec Cl. Regaud) (*C. R. Soc. de Biologie*, LIII, 27 avril 1901)
4. Etude comparative du testicule du porc normal, impubère et ectopique, au point de vue de ses cellules interstitielles (avec Cl. Regaud) (*C. R. Soc. de Biologie*, LIII, 27 avril 1901).
5. Phénomènes sécrétoires, formations ergastoplasmiques et participation du noyau à la sécrétion dans les cellules du corps jaune chez le hérisson (avec Cl. Regaud (*C. R. Soc. de Biologie*, LIII, 4 mai 1901).
6. Fonction glandulaire de l'épithélium ovarique et de ses diverticules tubuliformes chez la chienne (avec Cl. Regaud) (*C. R. Soc. de Biologie*, LIII, 8 juin 1901).
7. Notes histologiques sur la sécrétion rénale (avec Cl. Regaud (*C. R. Soc. de Biologie*, LIII, 28 décembre 1901).
8. Notes histologiques sur la sécrétion rénale. II. Le segment cilié du tube urinaire de la lamproie (avec Cl. Regaud (*C. R. Soc. de Biologie*, LIV, 25 janvier 1902).
9. Notes histologiques sur la sécrétion rénale. III. Le segment à bordure en brosse du tube urinaire de la lamproie (avec Cl. Regaud) (*C. R. Soc. de Biologie*, LIV, 1er février 1902).
10. Notes histologiques sur la sécrétion rénale. IV. Les diverticules glandulaires du tube contourné de la lamproie (avec Cl. Regaud) (*C. R. Soc de Biologie*, LIV, 17 mai 1902).
11. Etude sur le tube urinifère de la lamproie (avec Cl. Regaud) (*C. R. Association des Anatomistes :* Congrès de Montpellier, 1902).
12. Notes histologiques sur l'organe de Bidder de *Bufo vulgaris* (*Association française pour l'Avancement des sciences :* Congrès de Montauban, p. 742-751, 3 fig., 1902).
13. Constitution lympho myéloïde du stroma conjonctif des jeunes rajidés (*C. R. Soc. de Biologie*, LIV, 8 février 1902).
14. Variations sexuelles de structure dans le segment préterminal du tube urinifère du rein de quelques ophidiens (avec Cl. Regaud) (*C. R. Soc. de Biologie*, LIV, 14 février 1903).
15. Sur la graisse de la capsule surrénale de la grenouille (avec S. Bonnamour) (*C. R. Soc. de Biologie*, LV, p. 471, 4 avril 1903).

16. Notes histologiques sur la capsule surrénale de la grenouille (avec S. Bonnamour *(C. R. Association des Anatomistes* : Congrès de Liége, 1903).

17. Les formations graisseuses normales du rein du chat (avec Cl. Regaud). Démonstration au *Congrès de l'Anatomische Gesellschaft*, Heidelberg, 1903.

18. Sur l'alternance fonctionnelle et sur les phénomènes histologiques de la sécrétion dans le deuxième segment du tube urinipare chez les serpents (avec Cl. Regaud *(C. B. Soc. de Biologie*, LV, p. 894, 4 juillet 1903).

19. Sur les variations sexuelles de structure dans le rein des reptiles (avec Cl. Regaud) *(C. R. Soc. de Biologie*, LV, p. 973, 11 juillet 1903).

20. Sur l'existence de diverticules sans relations avec les corpuscules de Malpighi chez les serpents et sur l'indépendance relative des fonctions glomérulaires et glandulaires du rein en général (avec Cl. Regaud) *(C. R. Soc. de Biologie*, IV, p. 1028, 18 juillet 1893).

21. Les segments à cellules vibratiles du tube urinaire des ophidiens (avec Cl. Regaud) *(Bibliographie anatomique*, XI, fasc. 2, 8 p., 3 fig., 1903)

22. Recherches sur la structure du rein de quelques ophidiens (avec Cl. Regaud *(Archives d'Anatomie microscopique*, VI, p 191-282, 13 fig., 4 pl.).

23. Notes sur la spermatogénèse des reptiles. Le cyncytium nourricier de *Lacerta muralis* *(Bibliographie Anatomique*, XI, fasc. 2, 8 p., 2 fig.)

24. *Etude sur l'élimination par le rein des matières colorantes étrangères à l'organisme* (thèse de Lyon, 1903-1904, n° 13, Schneider, éditeur, 72 p.).

25. Etude histologique et cytologique sommaire de l'organe de l'*Ammocœtes branchialis*, improprement appelé corps thyroïde (avec M. Renaut) *(C R. Association des Anatomistes* : Congrès de Genève, 1905, 8 p., 2 fig.).

26. Sur les formations mitochondriales du rein des vertébrés *(C. B. Soc. de Biologie*, LIX, p. 380, 4 novembre 1905).

27. Sur la striation basale des cellules du canalicule contourné du rein des mammifères *(C. R. Soc. de Biologie*, LIX, p. 568, 2 décembre 1905).

28. Altérations cadavériques des épithéliums rénaux (avec M. Garnier) *(C. B. Soc. de Biologie*, LIX, p. 678, 23 décembre 1905).

29. La canalicule urinaire des téléostéens (avec J. Mawas) *(Bibliographie Anatomique*, XV, fasc. 4, 6 p., 3 fig., 1906).

30. Cytologie pathologique du rein dans l'intoxication expérimentale par le sublimé (avec G. Mouriquaud) *(Presse Médicale*, 26 décembre 1906).

31. Les divers segments du tube urinaire du rein des mammifères *(C. R. Soc. de Biologie*, LXII, p. 369, 9 mars 1907).

32. Le tube urinaire et son rôle dans la formation de l'urine *(la Science au XX*[e] *siècle*, 15 mars 1907).

33. Le tissu lymphoïde du rein des téléostéens (avec J. Mawas) *(C. R. Association des Anatomistes* : Congrès de Lille, 1907).

34. Sur la structure de la cellule nerveuse pendant ses divers états fonctionnels *(Presse Médicale*, 8 mai 1907).

35. Sur un léiomyone de l'intestin chez un cheval (avec G. Vignon) *(C. R. Soc. de Médecine vétérinaire de Lyon*, 1907).

36. Des lésions rénales provoquées par l'injection sous-cutanée de doses massives de phloridzine (avec M. Garnier) *(C. B. Soc. de Biologie*, LXII, p. 834, 11 mai 1907).

37. Sur une figuration des noyaux des cellules des tubes contournés du rein rapportées à un parasite *(Karyamæba reni*, Giglio-Tos) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXII, p. 1111, 15 juin 1907).

38. Lésions rénales déterminées par l'anémie artérielle du foie (avec Doyon et Gautier). *(C. R. Soc. de Biologie*, LXII, p. 866, 11 mai 1907).

39. Lésions rénales provoquées par l'ablation du foie chez la grenouille (avec Doyon et Gautier) *(Soc. de Biologie*, LXII, p. 987, 1er juin 1907).

40. Lésions rénales provoquées par l'ablation du foie chez la grenouille (avec Doyon et Gautier). Démonstration au *VIIe Congrès international de Physiologie*, Heidelberg, 1907

41. Action des solutions salines de concentrations variables sur l'épithélium rénal *(Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, mars 1908).

42. Alternance fonctionnelle des tubes urinaires; son rôle en pathologie rénale. Les données expérimentales d'ordre histophysiologiqua (avec G. Mouriquand) *(Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, mars 1908).

43. L'alternance fonctionnelle des tubes urinaires dans les néphrites expérimentales aiguës (avec G. Mouriquand) *(Lyon Médical*, 3 mai 1908).

44. Le tube urinaire des mammifères *(Revue générale d'Histologie*, fasc. 10. 262 p., 61 fig., 1908).

45. Altérations de la glande parotide dans l'intoxication expérimentale par le sublimé (avec G. Mouriquand) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXV, p. 568, 5 décembre 1908).

46. Lésions hépatiques provoquées par l'anesthésie chloroformique (avec Doyon et Gautier) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVI, p. 27, 9 janvier 1909).

47. Lésions hépatiques déterminées par le chloroforme (avec M. Doyon) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVI, p. 265, 13 février 1913).

48. Mitochondries et cils vibratiles (avec J. Mawas) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVI, p. 27, 9 janvier 1909).

49. Sur la structure des Mitochondries *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVI, p. 100, 16 janvier 1909).

50. Intoxication suraiguë par l'acide arsénieux. Rapport entre les lésions hépatiques et la teneur en fibrine du sang (avec M. Doyon) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVI, 20 février 1909).

51. Notes histophysiologiques sur la cellule hépatique. I. Les formations filamenteuses de la cellule hépatique de la grenouille. Modifications pendant la digestion *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVI, p. 362, 27 février 1909).

52. II. Sur certaines formations colorables par l'hématoxyline ferrique dans la cellule hépatique des mammifères *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVI, p. 465, 20 mars 1909).

53. III. Modifications protoplasmiques de la cellule hépatique des mammifères sous l'influence d'intoxications massives *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVI, p. 520, 27 mars 1909).

54. Sur quelques caractères histophysiologiques des cellules de la vésicule biliaire *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVII, p 15, 3 juillet 1909).

54 bis. Sur le mécanisme de formation et la signification clinique de quelques cylindres urinaires (avec G. Mouriquand *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVIII, p. 829, 14 mai 1910).

55. Questions relatives à l'histophysiologie du tube urinaire (avec Cl. Regaud) *(XVIe Congrès international de Médecine*, Budapesth, 1909).

56. Faits et hypothèses concernant la physiologie de la cellule intestinale *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVIII, p. 8, 9 janvier 1910).
57. La structure de la cellule hépatique en fonctionnement normal *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVIII, p. 37, 15 janvier 1910).
58. Action de la bile en injection mésaraïque sur le foie (avec Doyon et Mawas *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVIII, p. 452, 12 mars 1910).
59. Les segments du tube urinaire *(Presse Médicale*, 9 janvier 1910).
60. Sur la coloration vitale des trypanosomes *(C. R. Soc. de Biologie*, LXVIII, p. 505, 19 mars 1910).
61. Etude du liquide céphalo-rachidien pathologique (avec E. Weill) *(Arch. de Méd. des Enfants*, XIII, p. 449, 1910).
62. Valeur physiologique des leucocytes. Son appréciation en clinique par la méthode des colorations vitales *(Lyon Médical*, 27 mars 1910).
63. *Le fonctionnement du rein de la grenouille* (thèse de doctorat ès sciences naturelles de la Faculté des Sciences de Paris, nº 1386, 1910, et *Archives d'Anatomie microscopique*, XI, 1910, 124 p.).
64. Recherches histophysiologiques sur le rein des oiseaux (avec Ant. Lacassagne) *(C. R. Association des Anatomistes*, Congrès de Bruxelles, 1910).
65. Recherches sur le rôle des différents segments successifs du tube urinaire chez les batraciens *(VIIIe Congrès international de Physiologie*, Vienne, 1910).
66. La coloration vitale dans la pratique courante des examens de laboratoire *(Lyon Médical*, 27 novembre 1910).
67. Nature de l'antithrombine. Préexistence de cette substance dans le foie (avec Doyon et Morel) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 92, 21 janvier 1911).
68. Substance anticoagulante. Entraînement de cette substance par une solution faiblement alcaline (avec Doyon et Morel) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 115, 28 janvier 1911).
69. Isolement de l'antithrombine hépathique. Description de quelques-unes de ses propriétés (avec Doyon et Morel) *(C. R. Acad. des Sciences*, 30 janvier 1911).
70. Démonstration de la nature exclusivement hépatique de l'antithrombine. Extraction de cette substance par un solvant des corps nucléaires (avec Doyon et Morel) *(C. R. Acad. des Sciences*, 30 janvier 1911).
71. Circulations artificielles à travers le foie. Entraînement de l'antithrombine (avec Doyon et Morel) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 175, 4 février 1911).
72. Préparation et caractérisation chimique de l'antithrombine. Son rattachement aux nucléo-protéides hépatiques (avec Doyon et Morel) *(Soc. Chimique de France*, section lyonnaise, 17 février 1911).
73. Conditions permettant de mettre en évidence l'antithrombine dans les liquides de circulation à travers le foie (avec Doyon et Morel) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 232, 8 février 1911).
74. Rapprochement entre deux agents anticoagulants, l'antithrombine hépatique et l'hirudine (avec Doyon et Morel) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 615, 29 avril 1911).
75. Extraction directe de l'antithrombine du foie. Rôle de la congélation (avec Doyon et Morel *(C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 341, 4 mars 1911).
76. Interprétation de la résistance du lapin à l'action de la peptone. La nucléo-protéide dut

lapin n'est pas anticoagulante (avec Doyon et Morel) (*C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 372, 11 mars 1911).

77. Extraction directe de l'antithrombine hépatique. Cas du lapin réfractaire à la peptone (avec Doyon et Morel) (*C. R. Acad. des Sciences*, 13 mars 1911).

78. Comparaison des effets sur la coagulation du sang des liquides de macération du foie chez le chien, le chat et le lapin (avec Doyon et Morel (*C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 433, 18 mars 1911).

79. Passage de la nucléo-protéide anticoagulante du foie dans le sang, sous l'influence de l'atropine. Importance de la voie d'introduction du poison (avec Doyon et Morel) (*C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 463, 25 mars 1911).

80. Comparaison entre l'antithrombine hépatique et la substance anticoagulante de l'extrait de têtes de sangsues (avec Doyon et Morel (*Lyon Médical*, 20 août 1911).

81. Existence de l'antithrombine hépatique chez les oiseaux. Rôle de la congélation dans la mise en évidence de cette substance (avec M. Doyon) (*C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 797, 20 mai 1911).

82. Rapports de l'antithrombine et de l'autolyse (avec M. Doyon) (*C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 903, 3 juin 1911).

83. Existence générale et répartition de l'antithrombine dans l'organisme (avec M. Doyon) (*C. R. Soc. de Biologie*, LXXI, p. 8, 1er juillet 1911).

84. Procédé clinique extrêmement sensible et précis de recherche de l'urobiline (avec Morel) (*Lyon Médical*, 9 avril 1911).

85. Rapports entre la stercobiline intestinale et l'urobiline urinaire chez les nourrissons normaux (avec Weill et Morel) (*C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 581, 8 avril 1911).

86. Description des pigments biliaires des selles de nourrissons. Technique de leur caractérisation (avec Weill et Morel) (*Soc. Chimique de France*, section lyonnaise, 28 avril 1911).

87. Description des pigments d'origine biliaire contenus dans les selles de nourrissons. Technique de leur étude (avec Weill et Morel) (*Soc. Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 4 avril 1911).

88. La coagulation du sang d'après les acquisitions récentes de la physiologie (*Lyon Chirurgical*, 1er octobre 1911).

89. Le segment de Schweigger-Seidel et son rôle dans la diurèse (*C. R. du XIIe Congrès français de Médecine*, Lyon, 1911).

90. Modifications de la cellule hépatique sous l'influence de la congélation (avec M. Doyon) (*C. R. Soc. de Biologie*, LXXII, p. 93, 20 janvier 1912).

91. Rôle du chondriome dans la formation des cristaux intercellulaires de la cellule hépatique (*C. R. Soc. de Biologie*, LXXII, p. 91, 20 janvier 1911).

92. Sur le rôle du chondriome dans la formation des cristaux intraprotoplasmiques d'hémoglobine dans la cellule hépatique (*Bibliographie Anatomique*, XXII, fasc. 4, 1912).

93. Attitudes fonctionnelles du chondriome de la cellule hépatique. Rapport des chondriosomes et du noyau (*C. R. Soc. de Biologie*, LXXII, p. 131, 27 janvier 1912).

94. Sensibilité des chondriosomes aux élévations de température (*C. R. Soc. de Biologie*, LXXII, p. 228, 10 février 1912).

95. Extraction de l'antithrombine de la rate (avec M. Doyon) (*C. R. Soc. de Biologie*, LXXII, p. 307, 24 février 1912).

96. Sur les mitochondries de la cellule hépatique (à propos d'une communication de MM. Mayer, Rathery et Schaeffer) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXII, p. 362, 2 mars 1912).

97. Recherches histophysiologiques sur les premiers stades de la sécrétion urinaire : I. Caractères cytologiques généraux du rein des mammifères à la naissance *(C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 593, 20 avril 1912).

98. II. Caractères histochimiques et évolution des grains du segment à cuticule striée *(C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 640, 27 avril 1912).

99. III. Rapports des fonctions glomérulaires et tubulaires à la naissance *(C. R. Soc. de Biologie*, LXX, p. 902, 8 juin 1912).

100. Recherches histophysiologiques sur les phénomènes de la mise en train de la sécrétion urinaire définitive à la naissance *(Lyon Médical*, 5 mai 1912).

101. Recherches histophysiologiques sur les premiers stades de la sécrétion urinaire *(Archives d'Anatomie microscopique*, XIV, fasc. 1 et 2, 11 figures, 2 planches, 1912).

102. Les segments du tube urinaire et les conceptions de M. Peter *(C. R. Association des Anatomistes*, Congrès de Rennes 1912).

103. Le facteur température dans la fixation histologique *(Lyon Médical*, 2 juin 1912).

104. Embryome du rein chez un chien (avec Baur) *(C. R. Soc. Anatomique de Paris*, XIV, 12 juillet 1912).

105. Le 606, le foie et le rein (avec Mouriquand et Morel) *(Lyon Médical*, 16 juin 1912).

106. Recherches expérimentales sur les agents chimiothérapiques (avec Mouriquand et Morel) : I. Action du 606 et du sublimé à doses toxiques sur le foie et le rein *(Journal de Physiol. et Pathol. générales*, 1912).

107. II. Action du 606 à doses thérapeutiques sur le foie et le rein et sur les principaux organes *(Journal de Physiol. et de Pathol. générales*, 1913, fascicule 1).

108. Sur quelques points de la cytologie des plexus choroïdes *(C. R. Soc. de Biologie*, t. LXXIII, p. 430, 9 novembre 1912).

109. Sur le développement du tube urinaire chez l'homme *(Lyon Médical*, 17 novembre 1912).

110. La cytogénèse du tube urinaire chez l'homme *(Archives d'Anatomie microscopique*, XIV, fascicule 3, 1912, 40 pages, 23 figures).

111. Sur quelques points de la structure du muscle du marteau. Première note *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXIV, p. 101, 11 janvier 1913).

112. Deuxième note *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXIV, p. 187, 25 janvier 1913).

113. Sur quelques points de la structure du muscle du marteau chez le chien *(Journal de l'Anatomie et la Physiologie*, mai-juin 1913).

114. Sur la signification de la rétention du chrome en technique histologique au point de vue des lipoïdes et des mitochondries (avec Cl. Regaud) : I. Fixation « morphologique » et fixation « de substances » *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXIV, p. 449, 1er mars 1913).

115. II. Résultats et conclusions *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXIV, p. 558, 8 mars 1913).

116. La « Fixation froide ». Ses avantages en technique histologique *(C. R. Association des Anatomistes*, Congrès de Lausanne, 1913).

117. Emploi de la dixanthylurée pour caractériser les taches d'urines en médecine légale *(Archives d'Anthropologie criminelle*, XXIX, p. 25-28, 1 figure, 15 janvier 1914).

118. Sur les phénomènes d'absorption au niveau de l'épithélium de la vésicule biliaire *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXVI, p. 338, 28 février 1914).

119. Le chondriome de la cellule épithéliale de la vésicule biliaire *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXVI, p. 373, 7 mars 1914).

120. Recherches histochimiques sur les substances grasses absorbées au niveau de la vésicule biliaire *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXVI, p. 518, 28 mars 1914).

121. L'épithélium de la vésicule biliaire de l'homme (avec P. Santy) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXVI, p. 635, 28 avril 1914)

122. Quelques faits histophysiologiques concernant l'épithélium de la vésicule biliaire *(Lyon Médical*, 12 avril 1914)

123. A propos d'un cas de xanthelasma. Données cytologiques et histochimique sur les « Xanthomzellen » (avec L. Mangini) *(C. R. Soc. Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 2 juin 1914).

124. Sur la structure et le mode de fonctionnement des voies biliaires intrahépatiques *(Lyon Médical*, 24 mai 1914).

124 (bis). Quelques données sur la cholestérine et sa mise en évidence dans les cellules et les tissus *(Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 26 mai 1914).

125. Recherches sur les voies biliaires intrahépatiques. Signification des formations biréfringentes contenues dans leur épithélium *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXVII, p. 18, 6 juin 1914).

126. Recherches histophysiologiques sur les voies biliaires intrahépatiques *(Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, XVI, p. 623-637, 9 fig., 1 planche, juillet 1914).

127. Recherches histochimiques sur le métabolisme de l'urée dans le rein *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXVIII, p. 22, 23 janvier 1915).

128. Les premiers stades de l'évolution des lésions dans les blessures par projectiles de guerre, Conséquences pratiques (avec A. Phélip) *(C. R. Acad. des Sciences*, CLXI, p. 15, 5 juillet 1915).

129. Quelques remarques à propos des plaies pénétrantes de poitrine par projectile de guerre (avec A. Phélip) *(Réunion Medicale de la VI*e *Armée*, Compiègne, 4 août 1915).

130. Méningite septique consécutive à une plaie du crâne par éclat d'obus. Amélioration. Méningite puriforme aseptique secondaire. Guérison (avec B. Desplas) *(Lyon Chirurgical*, décembre 1915).

131. Les processus de la cicatrisation des plaies *(Réunion Médicale de la VI*e *Armée*, Compiègne, 12 janvier 1916).

132. Recherches biologiques sur les plaies de guerre. La flore microbienne et ses rapports avec l'évolution clinique et les caractères de la blessure (avec Desplas et Phélip) *(C. R. Acad. des Sciences*, CLXII, p. 181, 24 janvier 1916).

133. Les premiers stades de l'évolution des lésions dans les blessures par éclat d'obus (avec A. Phélip) *(Lyon Chirurgical*, janvier-février 1916, 16 pages, 5 fig.).

134. Recherches sur la suture secondaire des plaies de guerre. Notes préliminaires (avec B. Desplas) *(Lyon Chirurgical*, janvier-février 1916, 22 pages, 13 fig.).

135. Documents pour servir à l'histoire des hémothorax traumatiques (avec B. Desplas) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXIX, p. 274, 1er avril 1916).

136. Associations microbiennes dans les plaies de guerre en voie de cicatrisation *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXIX, p. 273, 1er avril 1916).

137. Recherches critiques à propos de la méthode du traitement des plaies par les solutions

hypertoniques (méthode de A. Wright) (avec Bellet, Duval et Ravary *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXIX, p. 471, 3 juin 1916).

138. Les cellules plasmatiques dans les processus de réparation des plaies. *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXIX p. 625, 1er juillet 1916).

139. Les cellules plasmatiques dans les processus de réparation des plaies. Formes sénéscentes et dégénératives *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXXIX, p. 680, 22 juillet 1916).

140. L'éosinophilie locale dans les plaies en voie de cicatrisation *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXIX, p. 748, 29 juillet 1916).

141. Les phénomènes de protéolyse dans les plaies de guerre *(Lyon Chirurgical*, juillet-août, 1916, 13 pages).

142. L'examen cytologique des plaies de guerre. Sa valeur pratique *(Paris Médical*, 11 novembre 1916).

143. Tolérance du tissu de bourgeonnement des plaies de guerre en voie de cicatrisation pour des corps étrangers de dimensions microscopiques. Mécanisme du microbis m latent de certaines cicatrices cutanées (avec B. Desplas) *(C. R. Acad. des Sciences*, CLXIV, p. 249, 29 janvier 1917).

144. Réparation autoplastique des plaies de guerre (plaies des parties molles) (avec Desplas) *(Lyon Chirurgical*, janvier-février 1917, 23 pages, 20 fig.).

145. Tolérance du tissu de bourgeonnement des plaies de guerre en voie de cicatrisation pour des corps étrangers de dimensions microscopiques. Mécanisme du microbisme latent de certaines cicatrices cutanées (avec B. Desplas) *(Lyon Chirurgical*. janvier-février 1917, 5 pages, 2 fig.).

146. Les corps étrangers microscopiques tolérés dans les plaies. Réactions qu'ils provoquent dans les tissus (avec B. Desplas) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXX, 17 février 1917).

147. A propos de la mise en évidence des corps étrangers microscopiques dans les plaies de guerre. Utilisation de la lumière polarisée (avec B. Desplas) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXX, 3 mars 1917).

148. Sur le pouvoir phagocytaire des cellules fixes du tissu conjonctif chez l'homme (avec B. Desplas) *(C. R. Soc de Biologie*, LXXX, 3 mars 1917).

149. Absence de vaisseaux lymphatiques dans le tissu de bourgeonnement des plaies (avec B. Desplas) *(C. R. Soc. de Biologie*, 17 mars 1917).

150. La chloramine (avec B. Desplas) *(Presse Médicale*, 12 avril 1917).

151. L'évolution des hémothorax traumatiques (avec B. Desplas) *(Lyon Chirurgical*, mars-avril 1917, 14 pages, 5 fig.).

152. Contribution anatomo-pathologique à l'étude des ostéomes musculaires (avec B. Desplas) *(Lyon Chirurgical*, mai-juin 1916, 18 pages, 8 fig.).

153. Sur le mécanisme histologique du comblement des plaies chez l'homme (avec B. Desplas) *(C. R Acad. des Sciences*, CLXV, p. 126, 16 juillet 1917).

154. Les constituants cellulaires du tissu de bourgeonnement en évolution normale ou pathologique chez l'homme (avec B. Desplas) *(Mémoire de la Soc. de Biologie*, LXXX, 28 juillet 1917).

155. A propos du mécanisme de l'action bienfaisante de la lumière sur les plaies (avec R. Leriche) *(C. R. Soc. de Biologie*, LXXX, p. 945, 22 décembre 1917).

156. L'infection de la plèvre dans les plaies de poitrine. Le traitement des suppurations anciennes avec pachypleurite par la pleurectomie (avec J.-L. Roux-Berger) *(Lyon Chirurgical*, novembre-décembre 1917, 79 pages, 34 fig.).

157. Mécanisme histologique de la formation de l'os nouveau au cours de la régénération osseuse chez l'homme (avec R. Leriche) (*C. R. Acad. des Sciences*, CLXVI, p. 127, 21 janvier 1918).

158. De la régénération osseuse après résection épiphysaire sous-périostée dans la période primitive (avec R. Leriche) (*C. R. de la Soc. de Chirurgie*, 27 février 1918).

159. A propos du rôle des ostéoblastes. Leur comportement dans la formation de l'os périostique au cours de la régénération osseuse chez l'homme (avec R. Leriche) (*C. R. Soc. de Biologie*, LXXXI, p. 206, 9 mars 1918).

160. Rôle joué par les corps étrangers microscopiques dans la genèse des pseudarthroses après fracture de guerre (avec R. Leriche) (*C. R. Soc. de Biologie*, LXXXI, p. 209, 9 mars 1918).

161. Documents numériques concernant la composition du tissu de bourgeonnement cliniquement normal chez l'homme (avec M[lle] A. Hauser) *C. R. Soc. de Biologie*, LXXXI, p. 212, 9 mars 1918).

162. *L'Evolution de la plaie de guerre. Mécanismes biologiques fondamentaux.* 1 vol., in-8º de 192 pages, 48 fig., 6 planches (*Collection « Horizon »*), Masson et C[ie], édit., Paris.

163. Le périoste et son rôle dans la formation de l'os (avec R. Leriche) (*Presse Médicale*, 18 mars 1918, avec 7 fig.).

164. Recherches biologiques sur l'ostéosynthèse à la plaque de Lambotte (avec R. Leriche) (*C. R. Soc. de Chirurgie*, 26 juin 1918).

165. Sur la production expérimentale d'os chez l'homme adulte, en dehors de toute action ostéopériostique (avec R. Leriche) (*C. R. Soc. de Chirurgie*, 10 juillet 1918).

166. De la régénération diaphysaire aseptique chez le lapin adulte, après résection sous-périostée, de fragments osseux étendus (avec R. Leriche) (*C. R. Soc. de Chirurgie*, 17 juillet 1918).

167. Mécanisme et rôle pathogénique de la raréfaction osseuse précoce dans la genèse des pseudarthroses (avec R. Leriche) (*C. R. Acad. des Sciences*, CLXVII, p. 402, 9 septembre 1918).

168. Les phénomènes de réhabitation de territoires osseux morts et leur importance dans la réparation des fractures ouvertes (avec R. Leriche) (*Presse Médicale*, 19 septembre 1918).

169. Traitement en trois temps très rapprochés des grands éclatements diaphysaires comminutifs : excision complète, suture primitive retardée, ostéosynthèse ou greffe (avec R. Leriche) (*Presse Médicale*, 17 octobre 1918).

170. Les mutations chimiques locales et l'action de présence de l'os dans l'ostéogénèse réparatrice (avec R. Leriche) (*C. R. Soc. de Biologie*, LXXXI, p. 977).

171. Anatomie et physiologie pathologiques générales de la plaie de guerre. Evolution spontanée et processus de guérison, in *Leçons de Chirurgie de guerre*, faites au Centre de Bouleuse, Masson, édit., Paris.)

TABLE DES MATIÈRES

Lyon. — Imprimerie A. Rey, 4, rue Gentil. — 77077

